Lehrbuch der physiologischen Chemie / von Olof Hammarsten.

Contributors

Hammarsten, Olof, 1841-1932.
Royal College of Physicians of Edinburgh

Publication/Creation

Wiesbaden : J.F. Bergmann, 1910.

Persistent URL

https://wellcomecollection.org/works/e4596jmh

Provider

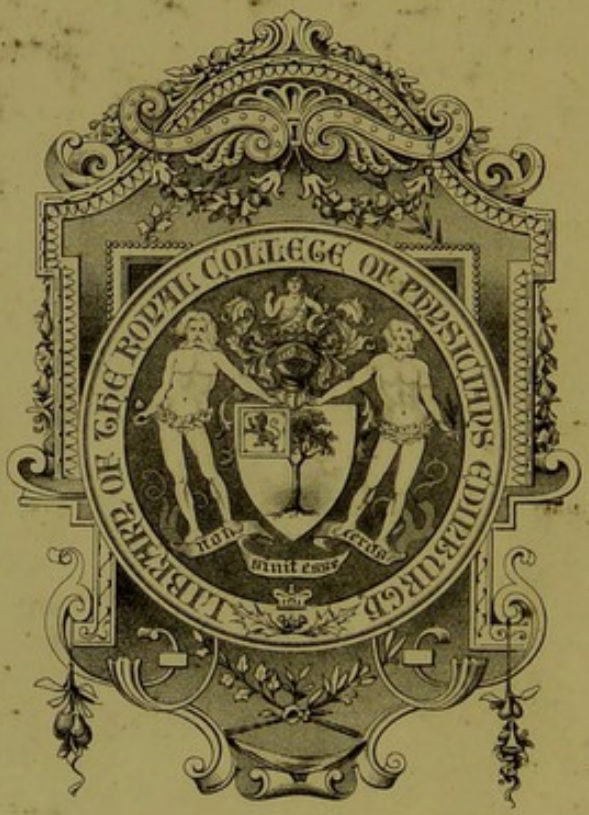
Royal College of Physicians Edinburgh

License and attribution

This material has been provided by This material has been provided by the Royal College of Physicians of Edinburgh. The original may be consulted at the Royal College of Physicians of Edinburgh. where the originals may be consulted.
Conditions of use: it is possible this item is protected by copyright and/or related rights. You are free to use this item in any way that is permitted by the copyright and related rights legislation that applies to your use. For other uses you need to obtain permission from the rights-holder(s).

wellcome collection

Wellcome Collection
183 Euston Road
London NW1 2BE UK
T +44 (0)20 7611 8722
E library@wellcomecollection.org
https://wellcomecollection.org



PRESS MARK
Press No. Ch.4.27.
Shelf No. .....
Book No. ....

R34255

LEHRBUCH

DER

PHYSIOLOGISCHEN CHEMIE

VON

OLOF HAMMARSTEN,

EHEM. PROFESSOR DER MEDIZINISCHEN UND PHYSIOLOGISCHEN CHEMIE
AN DER UNIVERSITÄT UPSALA.

SIEBENTE VÖLLIG UMGEARBEITETE AUFLAGE.

MIT EINER SPEKTRALTAFEL.

WIESBADEN.
VERLAG VON J. F. BERGMANN.
1910.

Nachdruck verboten.
Übersetzungsrecht in allen Sprachen vorbehalten.

Druck der Königl. Universitätsdruckerei H. Stürtz A. G., Würzburg.

Vorwort zur siebenten Auflage.

Die jetzt vorliegende, neue Auflage weicht bezüglich des Planes insoferne von den früheren ab, als sie ein neues Kapitel, „Physikalische Chemie in der Biologie", enthält. Dieses Kapitel ist von Herrn Professor S. G. Hedin in Upsala verfasst worden. Um diesem neuen, zweiten Kapitel Platz zu bereiten, ohne die Anzahl der Kapitel in den früheren Auflagen zu vermehren, habe ich das fünfte Kapitel der früheren Auflagen, „die tierische Zelle", wegfallen lassen und seinen Inhalt auf andere Kapitel verteilt. So sind z. B. in dieser neuen Auflage die Nukleinsäuren nebst den Purin- und Pyrimidinbasen im dritten Kapitel zusammen mit den Nukleoproteiden, und die Phosphatide im neuen, fünften Kapitel zusammen mit den Fetten abgehandelt worden, eine Änderung, die wohl auch aus anderen Gründen zweckmässig sein dürfte. Im übrigen ist der Plan des Buches unverändert geblieben. Die seit der Herausgabe der sechsten Auflage neu erschienenen, ausserordentlich zahlreichen Publikationen auf dem Gebiete der physiologischen Chemie haben auch diesmal eine gründliche Revision und Umarbeitung sämtlicher Kapitel notwendig gemacht. Eine nicht unbedeutende Vergrösserung des Umfanges des Buches war dabei leider nicht zu vermeiden.

Upsala, 16. November 1909.

Olof Hammarsten.

Kapitelübersicht.

Seite

Erstes Kapitel.

Einleitung 1

Zweites Kapitel.

Physikalische Chemie in der Biologie 26

Drittes Kapitel.

Die Proteine 77

Viertes Kapitel.

Die Kohlehydrate 188

Fünftes Kapitel.

Tierische Fette und Phosphatide 221

Sechstes Kapitel.

Das Blut 238

Siebentes Kapitel.

Chylus, Lymphe, Transsudate und Exsudate 322

Achtes Kapitel.

Die Leber 355

Neuntes Kapitel.

Die Verdauung 421

Zehntes Kapitel.

Gewebe der Bindesubstanzgruppe 516

Elftes Kapitel.

Die Muskeln 536

Zwölftes Kapitel.

Gehirn und Nerven 572

Dreizehntes Kapitel.

Seite
Die Fortpflanzungsorgane 587

Vierzehntes Kapitel.

Die Milch 608

Fünfzehntes Kapitel.

Der Harn 637

Sechzehntes Kapitel.

Die Haut und ihre Ausscheidungen 787

Siebzehntes Kapitel.

Chemie der Atmung 799

Achtzehntes Kapitel.

Der Stoffwechsel bei verschiedener Nahrung und der Bedarf des Menschen an Nahrungsstoffen 821
Tabelle I. Nahrungsmittel 882
Tabelle II. Malzgetränke 884
Tabelle III. Weine und andere alkoholische Getränke 885
Nachträge 886
Alphabetisches Sach-Register 891
Alphabetisches Autoren-Register 914

Erstes Kapitel.

Einleitung.

Aus dem Gesetze von der Erhaltung der Materie und der Energie ergibt sich, dass die lebenden Wesen, die Pflanzen und Tiere, weder neue Materie hervorbringen, noch neue Energie erzeugen können. Sie sind nur darauf hingewiesen, die schon vorhandene Materie von aussen aufzunehmen und zu verarbeiten, die schon gegebenen Energieformen in neue umzusetzen.

Aus nur wenigen, ihr als Nährstoffe dienenden, verhältnismässig einfachen Verbindungen, hauptsächlich Kohlensäure und Wasser nebst Ammoniakverbindungen oder Nitraten und einigen Mineralstoffen, baut die Pflanze die ungemein mehr zusammengesetzten Bestandteile ihres Organismus — Eiweissstoffe, Kohlehydrate, Fette, Harze, organische Säuren u. a. — auf. Die chemische Arbeit innerhalb der Pflanze muss also, wenigstens der Hauptsache nach, eine Synthese sein, und daneben kommen in ihr in grossem Umfange auch Reduktionsprozesse vor. Durch die strahlende Energie der Sonne wird nämlich in den grünen Teilen der Pflanze aus der Kohlensäure und dem Wasser Sauerstoff abgespalten und diese Reduktion wird allgemein als Ausgangspunkt der folgenden Synthesen betrachtet. In erster Linie soll hierbei nach einer von A. v. Baeyer[1]) herrührenden Hypothese Formaldehyd entstehen, $CO_2 + H_2O = CH_2O + O_2$, welcher darauf durch Kondensation in Zucker übergeht. Aus dem Zucker können dann andere Stoffe aufgebaut werden.

Chemische Vorgänge in der Pflanze.

Es ist in der Tat auch W. Loeb[2]) gelungen, durch stille elektrische Entladungen aus Kohlensäure und Wasser Formaldehyd und daneben als Polymerisationsprodukt Glykolaldehyd, $CH_2OH.CHO$, aus welchem Zucker leicht entstehen kann, zu erhalten; aber die Bedingungen, unter welchen diese Stoffe entstanden, dürften nicht auf die Verhältnisse in den Pflanzen übertragbar sein. Von grösserem Interesse sind die Untersuchungen von Usher und Pristley[3]),

[1]) Ber. d. d. chem. Gesellsch. **3**.

[2]) Zeitschr. f. Elektrochem. **12**.

[3]) Fr. Usher u. J. H. Pristley, Proc. Roy. Soc. London **78**. Ser. B.

nach welchen eine Formaldehydbildung bei der photolytischen Zersetzung von feuchter Kohlensäure bei Gegenwart von Chlorophyll stattfinden soll; aber diese Untersuchungen scheinen kaum ganz einwandsfrei zu sein. Auch bezüglich des näheren Verlaufes bei der Zuckerbildung aus dem Aldehyde stellt man sich oft die Sache in anderer Weise als v. Baeyer vor, und seine Ansicht von der Assimilation der Kohlensäure ist also nur eine weiter zu prüfende Hypothese. Der Kern derselben, eine Bildung von Formaldehyd mit nachfolgender Zuckerbildung durch Kondensationen von Aldehydgruppen, wird jedoch allgemein als wahrscheinlich richtig anerkannt. Unabhängig von der Art und Weise, wie die Assimilationsprozesse in den Pflanzen zustande kommen, ist es übrigens offenbar, dass die freie, strahlende Energie der Sonne hierbei gebunden und in einer neuen Form, als chemische Energie, in den durch Synthese neugebildeten Verbindungen aufgespeichert wird.

Assimilation der Kohlensäure.

Anders liegen die Verhältnisse bei den Tieren. Für ihr Dasein sind diese entweder direkt, wie die Pflanzenfresser, oder indirekt, wie die Fleischfresser, auf die Pflanzenwelt hingewiesen, aus welcher sie die 3 Hauptgruppen organischer Nährsubstanz, Proteinstoffe, Kohlehydrate und Fette aufnehmen. Diese Stoffe, von denen die Proteinsubstanzen und die Fette die Hauptmasse der festen Stoffe des Tierkörpers darstellen, unterliegen nun ihrerseits in dem tierischen Organismus einer Spaltung und Oxydation, welche als wesentlichste Endprodukte gerade die obengenannten sauerstoffreichen und energiearmen Hauptbestandteile der Pflanzennahrung, Kohlensäure, Wasser und Ammoniakderivate liefern. Die chemische Energie, welche teils von dem freien Sauerstoffe und teils von den obengenannten, zusammengesetzten chemischen Verbindungen repräsentiert ist, wird dabei in andere Energieformen, in Wärme und mechanische Arbeit umgesetzt. Während in der Pflanze vorwiegend Reduktionsprozesse und Synthesen verlaufen, durch welche unter äusserer Energiezufuhr komplizierte Verbindungen mit grossem Energieinhalt entstehen, kommen also umgekehrt in dem Tierreiche vorwiegend Spaltungs- und Oxydationsprozesse vor, welche zu einer Umsetzung von — wie man früher sagte — chemischer Spannkraft in lebendige Kraft führen.

Chemische Vorgänge im Tierkörper.

Dieser Unterschied zwischen Tieren und Pflanzen darf jedoch nicht überschätzt oder so gedeutet werden, als bestände ein scharfer Gegensatz zwischen ihnen. Dies ist nicht der Fall. Es gibt nicht nur niedere, chlorophyllfreie Pflanzen, welche hinsichtlich der chemischen Prozesse gewissermassen Zwischenglieder zwischen höheren Pflanzen und Tieren darstellen, sondern es sind überhaupt die zwischen höheren Pflanzen und Tieren bestehenden Unterschiede mehr quantitativer als qualitativer Art. Wie für die Tiere ist auch für die Pflanzen der Sauerstoff unentbehrlich. Wie das Tier nimmt auch die Pflanze — im Dunkel und durch ihre nicht chlorophyllführenden Teile — Sauerstoff auf und scheidet Kohlensäure aus, während im Lichte in den grünen Teilen der Oxydationsprozess von dem intensiveren Reduktionsvorgange verdeckt wird. Wie bei Tieren findet auch bei Gärungen durch pflanzliche Organismen eine Wärme-

Kein durchgreifender Unterschied zwischen Pflanzen und Tieren.

bildung statt, und selbst bei höheren Pflanzen — wie bei den Aroideen bei der Fruchtsetzung — ist eine nicht unbedeutende Wärmeentwickelung beobachtet worden. Umgekehrt kommen im Tierorganismus neben Oxydationen und Spaltungen auch Reduktionsprozesse und zahlreiche Synthesen vor. Der Gegensatz, welcher anscheinend zwischen Tieren und Pflanzen sich vorfindet, besteht also eigentlich nur darin, dass bei jenen vorwiegend Oxydations- und Spaltungsprozesse, bei diesen dagegen vorwiegend Reduktionsprozesse und Synthesen bisher beobachtet worden sind.

Das erste Beispiel synthetischer Prozesse innerhalb des tierischen Organismus lieferte WÖHLER[1]) im Jahre 1824, indem er zeigte, dass in den Magen eingeführte Benzoesäure nach einer Paarung mit Glykokoll (Aminoessigsäure) als Hippursäure im Harne wieder erscheint. Nach der Entdeckung dieser Synthese, welche durch die folgende Gleichung ausgedrückt werden kann: Hippursäuresynthese.

$$\underset{\text{Benzoesäure}}{C_6H_5 . COOH} + \underset{\text{Glykokoll}}{NH_2 . CH_2 . COOH} = \underset{\text{Hippursäure}}{NH(C_6H_5 . CO) . CH_2 . COOH} + H_2O$$

und welche gewöhnlich als Typus einer ganzen Reihe von anderen, mit Wasseraustritt verbundenen, im Tierkörper verlaufenden Synthesen betrachtet wird, ist die Zahl der bekannten Synthesen im Tierreiche allmählich bedeutend vermehrt worden. Eine grosse Anzahl solcher Synthesen hat man auch ausserhalb des Organismus künstlich durchgeführt und wir werden in dem Folgenden wiederholt tierische Synthesen kennen lernen, über deren Verlauf wir völlig im klaren sind. Ausser diesen näher studierten Synthesen kommen jedoch im Tierkörper auch andere solche vor, welche von der allergrössten Bedeutung für das Tierleben sind, über deren Art wir aber nichts Sicheres wissen oder höchstens Vermutungen hegen können. Zu diesen Synthesen sind beispielsweise zu zählen: die Neubildung des roten Blutfarbstoffes (des Hämoglobins), die Entstehung der verschiedenen Eiweissstoffe aus einfacheren Substanzen und die Fettbildung aus Kohlehydraten. Dieser letztgenannte Vorgang, die Fettbildung aus Kohlehydraten, liefert auch das Beispiel eines in grossem Massstabe im Tierkörper verlaufenden Reduktionsvorganges. Synthesen im Tierkörper.

Früher war man allgemein der Ansicht, dass die tierischen Oxydationen vorwiegend in den tierischen Säften verlaufen, während man heutzutage, namentlich seit den Untersuchungen von PFLÜGER und seinen Schülern[2]), der Meinung ist, dass sie hauptsächlich an die Formelemente und Gewebe gebunden sind. Wie aber diese Oxydationen in den Formelementen verlaufen und durch welche Mittel sie zustande kommen, darüber weiss man nur wenig Sicheres. Die Oxydationen verlaufen in den Formelementen.

Wenn ein Stoff von dem neutralen Sauerstoffe bei gewöhnlicher Temperatur oder bei Körpertemperatur oxydiert wird, nennt man den Stoff leicht oxydabel

[1]) BERZELIUS, Lehrb. d. Chem., übersetzt von WÖHLER. 4. Dresden 1831. S. 356. Abt. 1.

[2]) Man vergl. hierüber besonders die Aufsätze von PFLÜGER in seinem Archiv **6** und **10**; die Aufsätze von FINKLER ebenda **10** und **14**, und von OERTMAN ebenda **14** und **15**. Vergl. auch HOPPE-SEYLER, PFLÜGERs Arch. **7**.

oder autoxydabel und den Vorgang nennt man eine direkte Oxydation oder Autoxydation. Nun ist der Sauerstoff der Luft wie auch derjenige des Blutes neutraler, molekulärer Sauerstoff und die alte Annahme, dass in dem Organismus Ozon vorhanden sei, hat man, als aus mehreren Gründen unhaltbar, fallen lassen. Andererseits sind aber auch die Hauptgruppen der organischen Nährstoffe — Kohlehydrate, Fett und Eiweiss — von denen die zwei letztgenannten die Hauptmasse des Tierkörpers darstellen, keine autoxydablen Substanzen. Sie sind im Gegenteil bradoxydable (Traube) oder dysoxydable Stoffe. Sie sind also dem neutralen Sauerstoffe gegenüber fast indifferent, und es fragt sich demnach, wie eine Oxydation dieser und anderer dysoxydablen Stoffe im Tierkörper überhaupt möglich sei.

Oxydationen.

Zur Erklärung haben einige Forscher eine Aktivierung des Sauerstoffes und eine hierdurch bedingte sekundäre Oxydation angenommen. Bei der Autoxydation soll nämlich eine Spaltung von neutralem Sauerstoff stattfinden können. Die autoxydable Substanz soll das Sauerstoffmolekül spalten und mit dem einen Sauerstoffatome sich verbinden, während das andere freigewordene Atom als aktiver Sauerstoff die Oxydation von gleichzeitig vorhandenen dysoxydablen Substanzen bewirken soll. Eine solche, erst sekundär eintretende Oxydation nennt man eine indirekte oder sekundäre Oxydation. Durch die Annahme einer solchen Aktivierung des Sauerstoffes mit sekundärer Oxydation hat man nun in verschiedener Weise die tierischen Oxydationen zu erklären versucht.

Aktivierung des Sauerstoffes.

Von Pflüger und einigen anderen Forschern wird die Ursache der tierischen Oxydationen in der besonderen Beschaffenheit des Protoplasmaeiweisses oder der lebendigen Protoplasmasubstanz gesucht. Das Eiweiss, wie es ausserhalb des Organismus oder in den tierischen Säften vorkommt, ist nach ihnen „totes Eiweiss“ oder jedenfalls etwas wesentlich anderes als das in dem lebendigen Protoplasma vorhandene „lebendige Eiweiss“ (Pflüger), „aktive Eiweiss“ (Loew) oder „Biogen“ (Verworn). Dem gewöhnlichen toten Eiweisse gegenüber sollen diese lebendigen Protoplasmamoleküle durch eine grosse Labilität und somit durch eine grössere Neigung zu intramolekulärer Umlagerung der Atome sich auszeichnen.

Lebendiges und totes Eiweiss. Biogen.

Die Ursache dieser grösseren inneren Beweglichkeit hat Pflüger in dem Vorhandensein von Zyan und Latham in der Gegenwart einer Kette von Zyanalkoholen im Eiweissmoleküle gesucht. Verworn [1]) dagegen nimmt eine intramolekuläre Einfügung des Sauerstoffes in ein hypothetisches grosses Protoplasmamolekül, das „Biogenmolekül“ an, welches als Sauerstoff-rezeptor oder -translator eine Stickstoff- oder Eisenverbindung und als Oxydationsmaterial eine nach dem Typus der Kohlehydrate von Aldehydcharakter gebaute Seitenkette enthalten soll.

Nach Loew [2]), welcher durch besondere Untersuchungen und mehrere toxikologische Beobachtungen seine Ansicht gestützt hat, soll die Labilität der aktiven Eiweissmoleküle durch

[1]) Pflüger in seinem Archive **10**; Latham, Brit. med. Journ. 1886; Verworn, Die Biogenhypothese. Jena 1903.

[2]) Loew und Bokorny, Pflügers Arch. **25**; O. Loew ebenda **30** und namentlich O. Loew, Die chemische Energie der lebenden Zellen. 2. Aufl. Stuttgart 1906.

das gleichzeitige Vorhandensein von Aldehyd- und labilen Amidogruppen in denselben bedingt sein. Diese Gruppen kommen in dem aktiven Eiweisse getrennt vor, und wenn sie miteinander sich verbinden, stirbt das Protoplasma, denn die Moleküle gehen in den stabilen Zustand, in totes Eiweiss über. Es wirken in der Tat auch alle bisher untersuchte Substanzen, welche mit Aldehyden und mit labilen Amidogruppen reagieren, als Gifte auf lebende Zellen ein. Die Hypothese von Loew.

Loew hat ferner zusammen mit Bokorny gezeigt, dass in vielen Pflanzen eine sehr labile Reserveproteinsubstanz vorkommt, welche gewissermassen eine Zwischenstufe zwischen Eiweiss und organisierter, lebendiger Substanz darstellt.

Je nach der Art und Weise, wie man sich den Bau der labilen Protoplasmamoleküle denkt, kann man auch den Oxydationsvorgang in verschiedener Weise sich vorstellen. Das für diese verschiedenen Ansichten Gemeinsame ist aber, dass, wenn das lebendige Protoplasmaeiweiss nicht wie Eiweiss in gewöhnlichem Sinne zu dem neutralen Sauerstoffe indifferent sich verhält, man eine Spaltung von Sauerstoffmolekülen durch dasselbe annehmen kann. Das Eiweiss würde hierbei sich selbst oxydieren, während andererseits durch die freigewordenen Sauerstoffatome eine sekundäre Oxydation von anderen, schwer oxydablen Substanzen zustande kommen könnte. Oxydation durch lebendiges Eiweiss.

Einer anderen Ansicht gemäss soll indessen eine Aktivierung des Sauerstoffes in der Weise zustande kommen können, dass durch Zersetzungsvorgänge in den Geweben reduzierende Substanzen entstehen, welche die neutralen Sauerstoffmoleküle spalten, mit dem einen Sauerstoffatome sich verbinden und das andere in Freiheit setzen.

Die Entstehung von reduzierenden Substanzen bei Gärungs- und Fäulnisvorgängen ist allgemein bekannt. Ein Beispiel dieser Art liefert die Buttersäuregärung des Zuckers, bei welcher Wasserstoff frei wird: $C_6H_{12}O_6 = C_4H_8O_2 + 2CO_2 + 2(H_2)$. Ein anderes Beispiel ist das Auftreten von Nitraten infolge einer Oxydation des Stickstoffes bei der Fäulnis. Dieser Vorgang wird nämlich gewöhnlich durch die Annahme erklärt, dass bei der Fäulnis reduzierende, leicht oxydable Stoffe entstehen, welche Sauerstoffmoleküle spalten unter Freiwerden von Sauerstoffatomen, die dann an den Stickstoff sich anlagern. Wie diese niedrigen, Gärung und Fäulnis bewirkenden Organismen sollen nun auch die Zellen der tierischen Gewebe und Organe solcher Spaltungsprozesse, bei welchen leicht oxydable Substanzen, vielleicht auch Wasserstoff in Statu nascendi (Hoppe-Seyler)[1]) entstehen, fähig sein. Die Entstehung reduzierender Substanzen bei Spaltungen.

Nach dieser Ansicht würde also das bei den Oxydationen im Tierkörper Primäre eine Spaltung organischer Körperbestandteile mit Entstehung von leicht oxydablen Substanzen sein. Die Oxydation der letzteren würde eine Aktivierung des Sauerstoffes und damit auch eine sekundäre Oxydation von dysoxydablen Stoffen bewirken können. Die bei diesen Spaltungen und Oxydationen entstehenden Produkte können nun ihrerseits, zum Teil vielleicht ohne weitere Spaltung, verbrannt werden. Zum Teil müssen sie aber erst weiteren Spaltungen mit darauffolgenden Oxydationen anheim fallen, bis nach wiederholter Spaltung und Oxydation die letzten Endprodukte des Stoffwechsels entstehen.

[1]) Pflügers Arch. **12**.

Nach O. NASSE[1]) kann aber eine Sauerstoffaktivierung auch durch eine Hydroxylierung der Bestandteile des Protoplasmas unter Spaltung von Wassermolekülen zustande kommen. Schüttelt man Benzaldehyd mit Wasser und Luft, so findet eine Oxydation des Benzaldehydes zu Benzoesäure statt, während gleichzeitig vorhandene oxydable Körper oxydiert werden können. Gleichzeitig anwesende Jodkaliumstärke oder Guajaktinktur werden gebläut, indem nämlich Hydroxyl (OH) an die Stelle von H in die Aldehydgruppe eintritt und die beiden Wasserstoffatome, das aus dem Aldehyde austretende und das bei der Spaltung des Wassers restierende, auf den neutralen Sauerstoff spaltend wirken. NASSE und RÖSING[2]) haben nun ferner gefunden, dass gewisse Eiweissarten das Vermögen haben, bei Gegenwart von Wasser auf Kosten desselben sich zu hydroxylieren. Nach NASSE muss man sich auch eine ganze Reihe von Oxydationen im Tierkörper von denjenigen Sauerstoffatomen abhängig denken, welche bei Hydroxylierungen ähnlich der des Benzaldehydes frei werden. Dieser Ansicht gegenüber ist jedoch zu bemerken, dass man sich die Oxydation des Benzaldehydes zu Benzoesäure auch in anderer Weise vorstellen kann (vergl. BAEYER und VILLIGER; ENGLER und WEISSBERG[3]).

Aktivierung des Sauerstoffes durch Hydroxylierung.

Durch quantitative Versuche haben VAN'T HOFF und seine Schüler[4]) gezeigt, dass der molekuläre Sauerstoff bei gewissen Autoxydationsprozessen sich in zwei Hälften teilt, von denen die eine an den Autoxydator, die andere an einen gleichzeitig anwesenden, nicht direkt oxydablen Körper, den man nunmehr allgemein nach dem Vorschlage ENGLERS[5]) als Akzeptor bezeichnet, tritt. VAN'T HOFF ist der Ansicht, dass von den bei gewöhnlicher Temperatur in minimaler Menge in positiv und negativ geladene Sauerstoffatome dissoziierten Sauerstoffmolekülen, die Ionen gleichartiger Ladung an die autoxydable Substanz treten, während die übrigen Ionen den Akzeptor oxydieren. Für eine solche Teilung des Sauerstoffmoleküles in zwei Hälften sprechen allerdings gewisse Beobachtungen von anderen Forschern wie MANCHOT, ENGLER und seinen Mitarbeitern[6]); aber diese Forscher haben auch gezeigt, dass es bei der Autoxydation allem Anscheine nach in erster Linie meistens um eine durch Aufnahme von Sauerstoffmolekülen bedingte Peroxydbildung sich handelt.

Autoxydation durch Sauerstoffionen.

Eine solche Ansicht hat schon TRAUBE[7]) ausgesprochen. Nach ihm handelt es sich nämlich bei der Autoxydation nicht um eine Spaltung des Sauerstoffes, sondern um eine Spaltung des Wassers, wobei die Hydroxylgruppen des letzteren mit der oxydablen Substanz sich verbinden, während die aus dem zersetzten Wasser freigewordenen Wasserstoffatome mit dem neutralen Sauerstoffe zu Hydroperoxyd zusammentreten, welch letzteres dann natürlich auch oxydierend wirken kann.

Traubes Ansicht.

$$A + 2H_2O + O_2 = A(OH)_2 + H_2O_2.$$

---

[1]) Rostocker Ztg. Nr. 534, 1891 und Nr. 363, 1895.

[2]) E. RÖSING, Unters. über die Oxydation von Eiweiss in Gegenwart von Schwefel. Inaug.-Dissert., Rostock 1891.

[3]) BAEYER und VILLIGER, Ber. d. d. chem. Gesellsch. **33**; ENGLER und WEISSBERG ebenda **33**.

[4]) VAN'T HOFF, Zeitschr. f. physikal. Chem. **16**, JORISSEN, Ber. d. d. chem. Gesellsch. **30** und Zeitschr. f. physikal. Chem. **22**; EWAN ebenda **16**.

[5]) Ber. d. d. chem. Gesellsch. **33**.

[6]) MANCHOT, Über freiwillige Oxydation. Leipzig 1900; ENGLER und WEISSBERG, Ber. d. d. chem. Gesellsch. **33**; ENGLER und FRANKENSTEIN ebenda **34**.

[7]) Ber. d. d. chem. Gesellsch. **15**, **18**, **19**, **22** u. **26**.

Nach der jetzt herrschenden Ansicht, welche auf die Arbeiten von BACH, MANCHOT, ENGLER und Mitarbeitern[1]) basiert, wirkt ebenfalls der Sauerstoff bei der Autoxydation in erster Linie als ganzes, intaktes Molekül. Nach ENGLER und seinen Mitarbeitern sollen hierbei wenigstens in den einfachsten Fällen („direkte Autoxydation" nach ENGLER) die Sauerstoffmoleküle zunächst mit dem aktivierenden Stoffe (A) zu einer peroxydartigen Substanz zusammentreten, welche darauf von den zwei Sauerstoffatomen die Hälfte, also ein Atom Sauerstoff, an einen Akzeptor (B) abgeben kann. Autoxydation durch Peroxydbildung.

$$A + O_2 = AO_2 \text{ und } AO_2 + B = AO + BO.$$

Das Auftreten eines Peroxydes ist hierbei wenigstens für gewisse Fälle, wie für Dimethylfulven C_8H_{10}, wo das Peroxyd $C_8H_{10}O_4$ auftritt (ENGLER), bewiesen worden. Die Autoxydation kann aber auch in anderen Fällen, wie bei Oxydation der von MANCHOT[2]) untersuchten Hydroverbindungen, z. B. des Oxanthranols, nach dem Schema $AH_2 + O_2 = A + H_2O_2$, also unter Bildung von Hydroperoxyd, in anderer als der von TRAUBE gedachten Weise, verlaufen. Peroxydbildung.

Ob und, in dem Falle, in welchem Umfange eine Peroxydbildung bei den Oxydationen in den lebenden Zellen zustande kommt, steht aber noch dahin. Die Möglichkeit einer Entstehung von Peroxyden, auch Hydroperoxyd, bei tierischen Oxydationen wird jedoch allgemein zugegeben und CHODAT und BACH[3]) haben bei Pflanzen eine Peroxydbildung sehr wahrscheinlich gemacht. Wenn aber bei solchen Oxydationen Hydroperoxyd entstehen würde, soll dem letzteren jedoch nach LOEW keine weitere physiologische Bedeutung zukommen, denn die tierischen und pflanzlichen Zellen enthalten besondere, von ihm Katalasen genannte Enzyme, welche das Hydroperoxyd unter Entwickelung von molekulärem Sauerstoff rasch zersetzen. Die physiologische Bedeutung der Katalase soll auch nach LOEW[4]) gerade die sein, die Zelle gegen das als Protoplasmagift wirkende Hydroperoxyd zu schützen, eine Ansicht, deren Berechtigung von vielen Forschern anerkannt, von einigen Seiten aber bestritten worden ist. Peroxyde in den Zellen.

LOEW[5]), welcher ebenfalls die Ansicht von einer Aktivierung des Sauerstoffes unter Freiwerden von Sauerstoffatomen bekämpft, sucht die Ursache der Oxydationen in der labilen Beschaffenheit des Protoplasmaeiweisses. Die lebhafte Bewegung der Atome innerhalb des aktiven Eiweissmoleküles wird auf den Sauerstoff und die zu oxydierende Substanz übertragen, und wenn hierdurch die Lockerung der Moleküle bis zu einem gewissen Grade stattgefunden hat, kommt durch die chemische Affinität die Oxydation zustande. Die Ursache Die Ansicht Loews.

[1]) ENGLER und WILD, Ber. d. d. chem. Gesellsch. **30**; BACH, Le Monit. scientif. Juillet 1897 und Compt. Rend. **124**; MANCHOT, l. c.

[2]) Verhandl. d. Phys. med. Gesellsch. zu Würzburg. N. F. Bd. **39**.

[3]) Ber. d. d. chem. Gesellsch. **35** u. **36**.

[4]) LOEW, U. S. Dep. of agricult. Rep. Nr. **68**. Washington 1901 und Ber. d. d. chem. Gesellsch. **35**; vergl. ferner CHODAT u. BACH l. c., BACH, Monit. scientif. (4) **20**. KASTLE u. LOEVENHART, Amer. chem. Journ. **29**; HERLITZKA, Chem. Zentralbl. 1908. I; EULER, HOFMEISTERS Beiträge **7**, und besonders O. LOEW, Zentralbl. f. Bakteriol. **21**. Abt. 2, wo man die Lituratur findet.

[5]) Die chem. Energie d. lebenden Zellen. 2. Aufl. Stuttgart 1906.

dieses labilen Zustandes des lebendigen Eiweissmoleküles ist in dem vorigen angegeben worden.

Die Ansicht Schmiedebergs.

SCHMIEDEBERG[1]), der gleichfalls die Annahme einer Aktivierung des Sauerstoffes verwirft, ist der Ansicht, dass die Gewebe bei der Vermittelung der Oxydationen nicht die oxydierende Tätigkeit des Sauerstoffes erhöhen, sondern vielmehr auf die zu oxydierenden Substanzen einwirken, indem sie die letzteren der Oxydation zugänglicher machen.

Sauerstoffüberträger.

Die bisher erwähnten Ansichten setzen im allgemeinen eine dauernde Oxydation der primär wirksamen Substanz voraus. Man hat aber auch die Annahme gemacht, dass die tierischen Oxydationen durch Sauerstoffüberträger vermittelt werden, d. h. durch Stoffe, die, ohne selbst dauernd oxydiert zu werden — in analoger Weise wie, nach der älteren Ansicht, das Stickoxyd bei der Schwefelsäurefabrikation — durch abwechselnde Abgabe und Aufnahme von Sauerstoff die Oxydation dysoxydabler Stoffe bewirken. In dieser Weise hat M. TRAUBE schon längst die Oxydationen im Tierkörper zu erklären versucht, und er nannte die fraglichen Sauerstoffüberträger „Oxydationsfermente“[2]).

Fermente und Enzyme.

Man hat in der Tat auch weit verbreitet in der Tier- und Pflanzenwelt Stoffe gefunden, welche Oxydationen vermitteln können und welche in vielen Beziehungen als Fermente oder Enzyme sich verhalten. Dies nötigt uns, bevor wir weiter gehen, ein wenig bei den eigentümlichen und hochwichtigen Stoffen, die man Fermente oder Enzyme genannt hat, zu verweilen. Die Natur, Eigenschaften und Wirkungsweise dieser Stoffe sollen allerdings in dem nächsten Kapitel (2) etwas ausführlicher abgehandelt werden, für das Verständnis des Folgenden ist es aber notwendig, schon hier einiges über dieselben zu sagen.

Die Alkoholgärung durch Hefe wie auch andere Gärungs- und Fäulnisvorgänge sind bekanntlich an die Gegenwart von lebenden Organismen, Gärungspilzen und Spaltpilzen verschiedener Art, gebunden. Einer auf den Untersuchungen von PASTEUR gegründeten Ansicht gemäss hatte man allgemein diese Vorgänge als Lebensäusserungen derartiger Organismen aufgefasst, und solchen Mikroorganismen, in erster Linie dem gewöhnlichen Hefepilze, hatte man den Namen organisierte Fermente oder schlechthin Fermente gegeben. Den Namen Fermente hatte man indessen auch gewissen, ihrer Natur nach unbekannten Stoffen oder Gemengen von Stoffen organischer Herkunft gegeben, welche

Fermente und Enzyme.

Produkte der chemischen Arbeit innerhalb der Zelle sind und welche, von der Zelle getrennt, noch ihre charakteristische Wirkung entfalten. Von solchen Stoffen, unter denen als Beispiele Malzdiastase, Lab und die Verdauungsfermente zu nennen sind, können sehr geringfügige Mengen imstande sein, durch ihre blosse Anwesenheit höchst bedeutende Mengen von anderen Stoffen umzusetzen oder zu zerspalten, ohne dabei verändert zu werden oder eine bleibende chemische Verbindung mit der in Zersetzung begriffenen Substanz einzugehen.

[1]) Arch. f. exp. Path. u. Pharm. **14**.

[2]) M. TRAUBE, Theorie der Fermentwirkungen. Berlin 1858.

Diese, nicht organisierten, ungeformtem Fermente wurden allgemein mit dem von KÜHNE eingeführten Namen Enzyme bezeichnet.

Ein Ferment im engeren Sinne würde somit nach dieser Anschauung ein lebendes Wesen sein. Ein Enzym stellte dagegen ein Produkt der chemischen Vorgänge in der Zelle dar, ein Produkt, welches die Zelle überleben und von ihr getrennt noch wirken konnte. Die Umsetzung des Invertzuckers in Kohlensäure und Alkohol bei der Gärung betrachtete man also als einen fermentativen Prozess, mit dem Leben des Hefepilzes eng verbunden. Die der Gärung vorangehende Invertierung des Rohrzuckers war dagegen ein enzymatischer Prozess, welcher von einem in dem Pilze gebildeten Stoffe oder Gemenge von Stoffen, welches, von dem Pilze getrennt, nach dem Tode des letzteren noch wirken kann, vermittelt wurde. Diesem Unterschiede entsprechend, zeigen auch Fermente und Enzyme einigen chemischen Reagenzien gegenüber ein verschiedenes Verhalten. Es gibt nämlich eine Menge von Stoffen, unter anderen arsenige Säure, Phenol, Toluol, Salizylsäure, Borsäure, Fluornatrium, Chloroform, Äther und Protoplasmagifte überhaupt, welche in bestimmter Konzentration die Fermente töten können, ohne die Wirkung der Enzyme stärker zu beeinträchtigen. Unterschiede zwischen Fermenten und Enzymen.

Die obige Anschauung von dem Unterschiede zwischen Fermenten und Enzymen kann indessen infolge der Untersuchungen von E. BUCHNER und seinen Schülern nicht länger aufrecht erhalten werden. Es ist nämlich BUCHNER[1]) gelungen, aus der Bierhefe durch Zerreiben und Auspressen unter starkem Druck einen eiweissreichen Zellsaft zu gewinnen, der in Lösungen von gärungsfähigem Zucker eine kräftige Gärung einleitet. Die von mehreren Seiten erhobenen Einwände, die alle hauptsächlich darauf hinausgehen, dass der ausgepresste Saft noch lebende, gelöste Zellsubstanz enthalten soll, sind von BUCHNER und seinen Mitarbeitern so erfolgreich zurückgewiesen worden, dass wohl nunmehr kein Zweifel darüber bestehen kann, dass die alkoholische Gärung durch ein in der Hefezelle gebildetes, besonderes Enzym oder Gemenge von Enzymen, die Zymase, zustande kommt. Hefegärung und Zymase.

Wie bei den Hefezellen ist es auch bei einigen anderen, niederen Organismen, wie Milchsäurebazillen und Bieressigbakterien, gelungen, die spezifisch gärungserregende Wirkung dieser Organismen von dem Leben derselben zu trennen und mit den abgetöteten Organismen hervorzurufen (E. BUCHNER und MEISENHEIMER und GAUNT, HERZOG[2]). Inwieweit es überhaupt Fermentprozesse

[1]) E. BUCHNER, Ber. d. d. Chem. Gesellsch. **30** u. **31**; E. BUCHNER u. RAPP ebenda **31**, **32**, **34**; H. BUCHNER, Sitzungsber. d. Gesellsch. f. Morphol. u. Physiol. in München **13** 1897, Heft 1, wo man auch eine Diskussion über diesen Gegenstand findet. Vergl. ferner: E. und H. BUCHNER und M. HAHN, Die Zymasegärung München 1903; STAVENHAGEN, Ber. d. d. Chem. Gesellsch. **30**; ALBERT u. BUCHNER ebenda **33**; BUCHNER ebenda **33**; ALBERT ebenda **33**; ALBERT, BUCHNER u. RAPP ebenda **35**; bezüglich abweichender Ansichten vergl. MACFADYEN, MORRIS u. ROWLAND ebenda **33**; WROBLEWSKI, Zentralbl. f. Physiol. **13** und Journ. f. prakt. Chem. (N. F.) **64**.

[2]) BUCHNER u. MEISENHEIMER, Ber. d. d. Chem. Gesellsch. **36**, und Annal. d. Chem. u. Pharm. **349**; mit GAUNT ebend. **349**; HERZOG, Zeitschr. f. physiol. Chem. **37**.

gibt, die im Sinne PASTEURS als biologische, an den Stoffwechsel der Mikroorganismen gebundene Erscheinungen, die man direkt mit dem Lebensprozesse hat identifizieren wollen, aufzufassen sind, ist allerdings eine schwer zu entscheidende Frage; gegenwärtig hat man aber keinen Grund, einen besonderen Unterschied zwischen geformten Fermenten und Enzymen zu machen. Die als Gärungserscheinungen erkennbaren Stoffwechselvorgänge der lebenden Organismen dürften wohl nämlich immer in letzter Hand auf innerhalb der Zelle wirkende Enzyme zurückzuführen sein. Wenn solche Prozesse eng an das Leben der Zelle gebunden sind, so liegt dies teils daran, dass die fraglichen Enzyme nur von lebenden Zellen produziert werden, und teils daran, dass sie nicht von den lebenden Zellen getrennt werden konnten oder bei deren Tode leicht zugrunde gehen.

Fermente und Enzyme.

Alle Enzyme oder Fermente, welche beide Namen man nunmehr gleichbedeutend betrachtet, sind also in Zellen gebildete organische Substanzen, deren chemische Natur jedoch noch nicht festgestellt worden ist.

Es gibt auch keine für alle Enzyme oder Fermente gemeinschaftlichen chemischen Reaktionen im gewöhnlichen Sinne, und ein jedes Enzym ist nur durch seine Wirkung und die Verhältnisse, unter welchen die letztere sich entfaltet, charakterisiert. Als ein besonders wichtiges Moment ist hierbei hervorzuheben, dass die Enzyme nicht nach bestimmten Gewichtsverhältnissen zusammengesetzte, bleibende chemische Verbindungen mit dem Substrate oder dessen Umsatzprodukten eingehen und dass von dem Enzyme vielmehr eine fast verschwindend kleine Menge eine verhältnismässig ungeheuere Menge Substrat umsetzen kann. Es können beispielsweise 1 Teil Invertin 100 000 Teile Rohrzucker invertieren (SULLIVAN und TOMPSON)[1]) und 1 Teil Chymosin mehr als 400 000 Teile Kasein in kurzer Zeit umsetzen (HAMMARSTEN)[2]). Dies schliesst jedoch nicht die Möglichkeit aus, dass vorübergehend eine präliminäre Bindung des Enzymes an das Substrat stattfindet, ein Vorgang, welcher wie aus dem Kapitel 2 näher hervorgeht, durch mehrere Beobachtungen wahrscheinlich geworden ist.

Enzymwirkungen.

Die Wirkung der Enzyme ist ferner, und dies ist ein besonders wichtiges Moment, eine spezifische, insoferne als ein und dasselbe Enzym nur auf einen Stoff oder wenige Stoffe, bezw. Gruppen von solchen, einwirkt. Ihre Wirkung scheint also, wie im Kap. 2 ausführlicher gezeigt werden soll, einen ganz bestimmten sterischen Bau des Substrates vorauszusetzen.

Spezifität.

Von besonders grosser Bedeutung sind auch die Beziehungen der Enzyme zu den anorganischen Katalysatoren. Die letzteren finden sich ebensowenig wie die Enzyme in den Endprodukten der Reaktion. Sie werden nicht bei dem Prozesse verbraucht, sie wirken nur durch ihre Gegenwart, und die Menge der wirksamen Substanz im Verhältnis zur Menge des von ihr umgewandelten

[1]) C. O'SULLIVAN u. F. W. TOMPSON, Journ. of chem. Soc. **57**.

[2]) Vergl. MALYS Jahresber. **7**.

Stoffes ist sowohl bei Enzymwirkungen wie bei Katalysen verschwindend klein. Man betrachtet auch jetzt, ohne bindende Beweise dafür angeführt zu haben, eine Enzymwirkung nicht als eine Auslösung einer von selbst überhaupt nicht verlaufenden Reaktion, sondern als eine Beschleunigung eines langsam, oft gar nicht merkbar verlaufenden chemischen Vorganges; und nach einer solchen Auffassung kommen die Enzymwirkungen in einer Reihe mit den Katalysen, wie man sie gegenwärtig auffasst (vergl. Kap. 2). Enzymwirkung und Katalyse.

Ein Enzym ist also eine organische, durch Erhitzen ihrer wässerigen Lösung destruierbare, nach Art der Katalysatoren, aber nur auf bestimmte Stoffe, wirkende Substanz, die in einer Tier- oder Pflanzenzelle gebildet ist. Diese letztere Behauptung ist jedoch insoferne einer Einschränkung bedürftig, als die Zelle nicht immer ein fertiges Enzym, sondern vielmehr nur eine Muttersubstanz desselben produziert. Diese Vorstufen oder Muttersubstanzen der Enzyme hat man Proenzyme oder Zymogene genannt. Die Zymogene gehen unter bestimmten Bedingungen in Enzyme über, und in einigen Fällen geschieht dies durch die Einwirkung besonderer, noch nur wenig bekannter Stoffe, die man Kinasen genannt hat (vergl. Kap. 2, 6 und 9). Zymogene.

Mit Rücksicht auf ihre Wirkungen können die am meisten studierten Enzyme auf zwei Hauptgruppen verteilt werden, von denen die eine die *hydrolytisch* wirkenden und die andere die *oxydierenden* Enzyme umfasst.

Nach dieser kurzen Besprechung der Enzyme können wir zu den Oxydationen und den sog. Oxydationsfermenten zurückkehren.

Durch die Untersuchungen von Jaquet, Salkowski, Spitzer, Röhmann, Abelous und Biarnès, Bertrand, Bourquelot, De Rey-Pailhade, Medwedew, Pohl, Jacoby, Chodat und Bach[1]) u. a. ist es nunmehr völlig sichergestellt, dass in Blut und verschiedenen Geweben des Tierkörpers wie auch in Pflanzenzellen Stoffe vorkommen, welche wie Enzyme sich verhalten und welche die Fähigkeit besitzen, gewisse Oxydationen zu erzeugen. Diese Stoffe hat man aus diesen Gründen Oxydasen genannt, und im allgemeinen hat man zwei verschiedene Gruppen von solchen angenommen. Die Enzyme der ersten Gruppe, primäre oder direkte Oxydasen, auch schlechthin Oxydasen genannt, sollen den Sauerstoff der Luft direkt auf andere Stoffe übertragen. Diejenigen der zweiten Gruppe, die indirekten Oxydasen oder Peroxydasen, sollen dagegen nur bei Gegenwart von einem Peroxyde wirksam sein, indem sie nämlich durch Zersetzung des letzteren die Oxydationen bewirken. Diesem Unterschiede Oxydationsfermente.

[1]) Jaquet, Arch. f. exp. Path. u. Pharm. **29**; Salkowski, Zentralbl. f. d. med. Wissensch. 1892 u. 1894 und Virchows Arch. **147**; Spitzer, Pflügers Arch. **60** u. **67**; Spitzer u. Röhmann, Ber. d. d. Chem. Gesellsch. **28**; Abelous et Biarnès, Arch. de physiol. (5) **7**, **8** u. **9** und Compt. rend. soc. biol. **46**; Bertrand, Arch. de physiol. (5) **8**, **9** und Compt. Rend. **122**, **123**, **124**; Bourquelot, Compt. rend. soc. biol. **48** und Compt. Rend. **123**; Medwedew, Pflügers Arch. **81**; Jacoby, Ergebnisse der Physiol., Jahrg. 1, Abt. 1, wo man die einschlägige Literatur findet; Chodat u. Bach l. c.

entsprechend sollen die Oxydasen direkt bläuend auf Guajaktinktur wirken, während die Peroxydasen dagegen eine solche Wirkung erst bei Gegenwart von einem Peroxyde entfalten. Die Katalasen geben die Guajakreaktion weder direkt noch indirekt bei gleichzeitiger Gegenwart eines Peroxydes.

Nach den Untersuchungen von Bach und Chodat[1]) sollen indessen die Verhältnisse anders liegen. Nach den von ihnen an Pflanzen gemachten Beobachtungen gibt es nämlich keine Oxydasen, und was man unter diesem Namen beschrieben hat, soll nur ein Gemenge von Oxygenasen und Peroxydasen sein. Die Oxygenasen sind eiweissartige, mangan- oder eisenhaltige Stoffe, die unter Sauerstoffaufnahme in Peroxyde übergehen. Diese Peroxyde wirken selbst nur sehr schwach oxydierend, werden aber durch die Peroxydasen aktiviert. Die Peroxydasen, welche in Abwesenheit von Peroxyden nicht die mindeste oxydierende Wirkung ausüben, sind keine Eiweissstoffe. Bei der Oxydation wird nach der Hypothese von Chodat und Bach in erster Linie molekulärer Sauerstoff von der Oxygenase unter Peroxydbildung aufgenommen und durch die Peroxydase wird dann das Peroxyd aktiviert und zur kräftigen Oxydation anderer Stoffe befähigt. Die oxydierende Wirkung der sogenannten direkten Oxydasen würde also durch ein Zusammenwirken von Oxygenasen und Peroxydasen zustande kommen.

Oxygenasen und Peroxydasen.

Die chemische Natur der sogenannten Oxydationsenzyme ist noch unbekannt und die Angaben hierüber sind etwas strittig. Einige derselben sollen Proteinstoffe, nämlich Nukleoproteide (Spitzer) oder Globuline (Abelous und Biarnès), und wiederum andere, wie die Leberaldehydase (Jacoby) und die Lakkase (Bertrand), nicht eiweissartiger Natur sein. Das materielle Substrat, auf welches die Oxydationsenzyme wirken, kann ebenfalls, wie folgende Beispiele zeigen, grosse Unterschiede darbieten. Die von Röhmann und Spitzer studierten Oxydasen können durch synthetische Oxydation Indophenol aus α-Naphtol und p-Phenylendiamin bei Gegenwart von Alkali erzeugen. Die in der Leber und in vielen anderen Organen nachgewiesene Salizylase oder Aldehydase oxydiert mehrere Aldehyde zu den entsprechenden Säuren, gibt aber nicht die Indophenolreaktion. Die von Bertrand aus dem Safte des Lackbaumes isolierte Lakkase wirkt oxydierend auf mehrwertige p-Phenole, wie Hydrochinon, nicht aber auf Tyrosin. Die, ebenfalls zuerst von Bertrand[2]) in einigen Pilzen und später von Biedermann, v. Fürth und Schneider[3]) auch im Tierreiche gefundenen Tyrosinasen wirken dagegen auf Tyrosin und führen es in gefärbte Verbindungen über. Eine andere, namentlich in Leber und Milz vorkommende Oxydase, von Burian Xanthinoxydase genannt, hat die Fähigkeit, die von mehreren Forschern, wie Spitzer, Wiener, Schittenhelm, Burian[4]), nachgewiesene

Wirkungen verschiedener Oxydasen.

[1]) Vergl. Bioch. Zentralbl. **1**. S. 417 u. 457.

[2]) Bezüglich der Arbeiten sämtlicher hier zitierten Forscher vergl. man Fussnote 1, S. 11.

[3]) Biedermann, Pflügers Arch. **72**; v. Fürth u. Schneider, Hofmeisters Beiträge **1**.

[4]) Spitzer, Pflügers Arch. **76**; Wiener, Arch. f. exp. Path. u. Pharm. **42**; Schittenhelm, Zeitschr. f. physiol. Chem. **42** u. **43**; Burian ebenda **43**.

oxydative Umwandlung von Xanthin und Hypoxanthin in Harnsäure zu bewirken.

Die sogenannten Oxydationsenzyme ähneln den Enzymen im allgemeinen darin, dass sie, wie schon aus dem Obigen hervorgeht, eine mehr oder weniger ausgeprägte Spezifität zeigen, indem nämlich ein bestimmtes Oxydationsenzym nur gewisse Substanzen, aber nicht andere oxydiert. Dieses Verhalten, welches mit der Annahme, dass diese Enzyme als Sauerstoffüberträger wirken, etwas schwer zu vereinbaren ist, deutet darauf hin, dass diese Enzyme nicht in erster Linie auf den Sauerstoff, sondern auf die zu oxydierende Substanz einwirken. In welchem Umfange Oxydationsenzyme bei den Oxydationen im Tierkörper wirksam sind, lässt sich übrigens gegenwärtig nicht sagen, und es ist sogar sehr fraglich, ob es in allen den Fällen, wo man Oxydationsenzyme gefunden zu haben glaubt, wirklich um Enzyme sich gehandelt hat. Wirkung der Oxydationsenzyme.

In Versuchen mit Hydroperoxyd und pflanzlicher Peroxydase fanden Bach und Chodat[1]), dass Peroxyd und Peroxydase stets in konstanten Verhältnissen an der Reaktion sich beteiligen und dass die Peroxydase hierbei rasch verbraucht wird, was gewiss nicht für die Enzymnatur derselben spricht. Aso[2]) hat ferner gezeigt, dass es in gewissen Fällen, wo scheinbar eine Oxydasewirkung vorliegt, höchst wahrscheinlich nur um die Gegenwart von Nitrit sich handelt, und endlich ist daran zu erinnern, dass man in vielen Oxydasen Mangan oder Eisen, bisweilen in bedeutender Menge, gefunden hat. Wie bei einigen anderen Oxydationen Mangano- und Ferrosalze als Katalysatoren wirksam sind, so hat man auch in einigen Fällen, wie für die manganhaltige Lakkase (Bertrand) und die eisenhaltigen Oxydasen (Spitzers Nukleoproteide), diesen Metallen eine wichtige Rolle als „Sauerstoffüberträger“ zugeschrieben. Auf die anscheinend grosse Bedeutung des Eisens für die physiologischen Oxydationen hat Manchot[3]) in seiner Arbeit über die Autoxydation des Ferrosulfates die Aufmerksamkeit gelenkt; und es haben in der letzten Zeit mehrere Forscher wie Trillat, Dony-Hénault und J. Wolff gezeigt, dass man mehrere Oxydasewirkungen durch kolloidale anorganische Katalysatoren oder durch Gemenge von solchen mit organischen Kolloiden zustande bringen kann. Endlich haben Euler und Bolin[4]) gezeigt, dass die Luzernen-Lakkase überhaupt kein Enzym ist, sondern ihre Wirkung der Anwesenheit von Salzen organischer Säuren verdankt, und die Frage nach der Natur der sogenannten Oxydationsenzyme ist also gewiss einer eingehenden Prüfung sehr bedürftig. Natur der Oxydationsenzyme.

Die Annahme von besonderen Oxydationsenzymen gibt jedenfalls keine genügende Erklärung der Oxydationsprozesse im Tierkörper, und die vielen verschiedenen Ansichten über das Wesen derselben dürften wohl am deutlichsten

[1]) Ber. d. d. chem. Gesellsch. **37**.

[2]) Beihefte zum botan. Zentralbl. **18**.

[3]) Zeitschr. f. anorg. Chem. **27**.

[4]) Trillat, Compt. Rend. **137** u. **138**; Dony-Henault, Bull. Acad. Roy Belg. 1908; J. Wolff, Compt. Rend. **146**. H. Euler u. J. Bolin, Zeitschr. f. physiol. Chem. **57**.

zeigen, wie wenig Sicheres man über diesen Vorgang weiss. Dass der Tierkörper in den sogenannten Oxydationsenzymen kräftige Mittel zum oxydativen Abbau verschiedener Stoffe besitzt, ist wohl kaum zu bezweifeln, und das unbestrittene Vorkommen von zahlreichen intermediären Stoffwechselprodukten im Tierkörper lehrt uns ferner, dass die Oxydationen der Körperbestandteile nicht mit einem Male und plötzlich, sondern Hand in Hand mit Spaltungen von statten gehen. Seit alters her hat man auch die Oxydationen im Tierkörper als eine Verbrennung bezeichnet, und eine solche Anschauung lässt sich mit der Ansicht von gleichzeitigen Spaltungen gut vereinbaren. Bei der Verbrennung im gewöhnlichen Sinne, wie z. B. bei der Verbrennung von Holz oder Öl, sind es nämlich nicht diese Substanzen als solche, welche mit dem Sauerstoffe sich verbinden. Erst wenn durch die Einwirkung von Wärme die Zersetzung dieser Stoffe bis zu einem gewissen Grade stattgefunden hat, findet die mit Feuererscheinung verlaufende Oxydation der Zerfallsprodukte statt. Die oben erwähnte Spezifität der sog. Oxydationsenzyme und ferner die in letzter Zeit wiederholt gemachte Beobachtung, dass sogar ziemlich einfach gebaute Spaltungsprodukte schwer im Organimus verbrennen und dass von zwei optischen Antipoden einer Aminosäure, z. B. des Leuzins, die eine (das l-Leuzin) leicht, die andere (das d-Leuzin), schwer und nur in geringem Umfange verbrannt wird, machen es in der Tat sehr wahrscheinlich, dass in vielen Fällen sehr tiefgreifende Spaltungen der Oxydation vorangehen müssen.

Oxydationen und Spaltungen.

Dass bei den Zersetzungen im Tierkörper ähnlich wie bei gewissen von Drechsel[1]) studierten Oxydationen ausserhalb des Tierkörpers auch Oxydationen und Reduktionen in rascher Aufeinanderfolge zusammenwirken können, darüber dürften wohl die meisten Forscher einig sein. Welcher Art aber dieses Zusammenwirken ist und wie es zustande kommt, darüber können die Ansichten auseinandergehen[2]).

Wie man die Oxydationen durch die Wirkung besonderer Enzyme zu erklären versucht hat, so hat man auch besondere reduzierende Enzyme, sog. Reduktasen oder Hydrogenasen, annehmen zu können geglaubt. Zu den letzteren wird von einigen das sog. „Philothion“ (De Rey-Pailhade), welches bei Gegenwart von Schwefel und Wasser Schwefelwasserstoff entwickelt, gerechnet, während andere dagegen einer solchen Ansicht nicht beipflichten können und die Enzymnatur des Philothions in Zweifel ziehen[3]). Schon die Unter-

Reduktasen.

[1]) Journ. f. prakt. Chem. (N. F.) **22**, **29**, **38** und Festschrift f. C. Ludwig 1887.

[2]) Vergl. M. Nencki, Arch. des scienc. biol. de St. Pétersbourg **1** S. 483 u. f. Abelous u. Aloy, Compt. Rend. **136** u. **137**, Kastle u. Elvove, Amer. chem. Journ. **31**, Underhill u. Closson, Amer. Journ. of Physiol. **13**.

[3]) De Rey-Pailhade, Recherches expér. sur le Philothion etc. Paris (G. Masson) 1891, u. Nouvelles recherches sur le Philothion, Paris (Masson) 1892; Bull. soc. chim. (4) **1**; Pozzi-Escot, Bull. soc. chim. (3) **27**, und Chem. Zentralbl. 1904. I. S. 1645; Chodat u. Bach, Ber. d. d. chem. Gesellsch. **36**; Abelous u. Ribaut, Compt. Rend. **137** und Bull. soc. chim. (3) **31**.

suchungen von NASSE und RÖSING[1]) über die Oxydation von Eiweiss in Gegenwart von Schwefel sprechen gegen die enzymatische Natur dieser Schwefelwasserstoffbildung, und die neueren Untersuchungen von HEFFTER[2]) haben gezeigt, dass gewisse in den Geweben vorkommende Reduktionen nicht durch Enzyme bewirkt werden. Er hat nämlich gezeigt, dass solche Reduktionen, welche durch HNC nicht beeinflusst werden, wie die Reduktion von Farbstoffen (Methylenblau), von Schwefel zu H_2S u. a. durch den labilen H von Sulfhydrylverbindungen ausgeführt werden können. In dieser Weise wirkt z. B. das Zystein (vergl. Kap. 3), welches rasch mit Schwefel unter Bildung von H_2S reagiert, und ähnlich wirkende Stoffe hat er in verschiedenen Organen und Organextrakten nachweisen können. Hier liegt also eine Gruppe von Reduktionen vor, welche nicht enzymatischer Natur sind; aber auch die Reduktion von Nitraten scheint nach den Untersuchungen von VOGELSOHN[3]) jedenfalls zum Teil kaum durch enzymatisch wirkende Stoffe bedingt zu sein.

Reduktionen und Enzyme.

Dass Reduktionen in grossem Umfange im Tierkörper vorkommen und oft Hand in Hand mit Oxydationen gehen, ist wohl unzweifelhaft; in welchem Umfange besondere Reduktionsenzyme hieran beteiligt sind, steht aber noch dahin. Ebenso ist die Frage, ob es besondere Enzyme gibt, die sowohl oxydierend wie reduzierend wirken (ABELOUS und ALOY)[4]), indem sie den zur Oxydation eines Stoffes erforderlichen Sauerstoff einer anderen Substanz durch deren Reduktion entnehmen, einer weiteren Prüfung bedürftig.

Reduktionen.

In den Oxydationen hat man eine wesentliche Quelle der im Organismus entwickelten Wärme und mechanischen Arbeit zu suchen. Aber auch bei Spaltungsprozessen, wenn bei ihnen zusammengesetztere chemische Verbindungen in einfachere zerfallen, wenn die Atome also von einem mehr labilen in einen stabileren Gleichgewichtszustand übergehen und stärkere chemische Affinitäten gesättigt werden, muss chemische Energie in die obigen Energieformen sich umsetzen. In Spaltungsvorgängen, welche nicht an die Gegenwart von freiem Sauerstoff gebunden sind, kann der Tierkörper also auch eine Quelle zur Kraftentwickelung besitzen. Ein Beispiel dieser Art scheinen die Vorgänge im arbeitenden Muskel zu liefern. Ein ausgeschnittener Muskel, wecher beim Auspumpen an das Vakuum keinen Sauerstoff abgibt, kann nämlich, wie HERMANN[5]) gezeigt hat, wenigstens eine Zeitlang in einer sauerstofffreien Atmosphäre arbeiten und dabei Kohlensäure abgeben.

Spaltungsvorgänge als Quelle lebendiger Kraft.

[1]) Vergl. Fussnote 2, S. 6.

[2]) Mediz.-naturw. Arch. **1**. S. 81—104. Marburg; zit. nach Chem. Zentralbl. **2**. 1907. S. 822.

[3]) Über die Einwirkung von Organextrakten auf Nitrate und Nitrite. Inaug.-Dissert. Bern 1907.

[4]) Compt. Rend. **136**, **137** u. **138**. Vergl. über Reduktasen auch ABELOUS und GERARD ebenda **129**; POZZI-ESCOT, Bull. soc. chim. (3) **27**.

[5]) Untersuch. über den Stoffwechsel der Muskeln. Berlin 1867.

Die Spaltungsvorgänge sind von ausserordentlich grosser Bedeutung für die Verdauung der Nährstoffe und ihr Nutzbarmachen für den Tierkörper, aber auch, wie aus dem Obigen hervorgeht, für die Stoffwechselvorgänge überhaupt.

Hydrolytische Spaltungen.

Ist ein Spaltungsvorgang verbunden mit einer Zersetzung von Wasser und einer Aufnahme von dessen Bestandteilen, so nennt man ihn eine hydrolytische Spaltung. Beispiele solcher Spaltungen sind die Umsetzung von Stärke in Zucker und die Spaltung eines Neutralfettes in die entsprechende Fettsäure und Glyzerin

$$\underset{\text{Tristearin}}{C_3H_5(C_{18}H_{35}O_2)_3} + 3\,H_2O = \underset{\text{Glyzerin}}{C_3H_5(OH)_3} + 3\,\underset{\text{Stearinsäure}}{(C_{18}H_{36}O_2)}$$

Die im Tierkörper verlaufenden hydrolytischen Spaltungsvorgänge können in der Regel auch ausserhalb desselben durch höhere Temperaturen, sei es mit oder ohne gleichzeitige Einwirkung von Säuren, bezw. Alkalien, zustande gebracht werden. Es kann also, wenn wir uns an die beiden genannten Beispiele

Hydrolytische Spaltungen.

halten, die Stärke durch Kochen mit verdünnter Säure in Zucker übergeführt werden und es kann das Fett durch Erhitzen mit Alkalilauge oder durch Einwirkung von überhitzten Wasserdämpfen in Fettsäure und Glyzerin sich spalten. Diejenigen Temperaturen oder chemischen Reagenzien, welcher man hierbei sich bedient, würden jedoch, auf den Tierkörper angewendet, dessen augenblicklichen Tod herbeiführen. Dem tierischen Organismus müssen demnach andere, diesen Agenzien ähnlich wirkende Mittel zur Verfügung stehen, durch welche die fraglichen Prozesse ohne Gefahr für das Leben und die normale Zusammensetzung der Gewebe durchgeführt werden können. Solche Mittel hat der Tierkörper in den Enzymen, und zwar in der zweiten Hauptgruppe, in den hydrolytisch wirkenden.

Unter den hydrolytischen Enzymen sind in erster Linie zu erwähnen: die *proteolytischen* oder eiweisslösenden, als deren am eingehendsten studierten Repräsentanten in dem Tierreiche besonders das Pepsin und Trypsin zu nennen sind; die *lipolytischen* oder fettspaltenden und die auf zusammengesetzte Kohlehydrate wirkenden *Diastasen*, unter welchen die auf Stärke wirkenden Amylasen und die, Doppelzucker in einfache Zucker spaltenden Invertasen hier besonders hervorzuheben sind. In naher Beziehung zu diesen Enzymen stehen auch die besonders in höheren Pflanzen vorkommenden *glykosidspaltenden*

Hydrolytische Enzyme.

Enzyme. Zu den hydrolytischen Enzymen des Tierreiches sind ferner zu rechnen: die Arginase, welche das Arginin in Harnstoff und Ornithin spaltet, die zwei Desamidierungsenzyme Adenase und Guanase, welche unter Abspaltung von Ammoniak die beiden Stoffe Adenin und Guanin in Hypoxanthin, bezw. Xanthin überführen, das hippursäurespaltende Histozym und die harnstoffspaltende Urease. Eine besondere, noch nicht klargemachte Stellung unter den Enzymen nehmen die *Eiweissgerinnungsenzyme*, das Chymosin oder kaseinkoagulierende und das Thrombin oder blutkoagulierende Enzym ein. Diese Enzyme werden von einigen Forschern ebenfalls zu den proteolytischen gerechnet.

Mehrere Enzyme werden als solche oder als Proenzyme von Zellen nach aussen sezerniert. Sie wirken, eventuell nach vorausgegangener Umwandlung in Enzyme, ausserhalb derjenigen Zelle, von welcher sie gebildet wurden, und werden dementsprechend Sekretenzyme oder extrazelluläre Enzyme genannt.

Diesen extrazellulär wirkenden Enzymen gegenüber gibt es aber andere, welche innerhalb der Zelle, also intrazellulär wirken und die man deshalb intrazelluläre Enzyme oder Endoenzyme genannt hat. Zu dieser Gruppe gehören ausser der Hefezymase zahlreiche Enzyme, namentlich, so weit bisher bekannt ist, Oxydasen und hydrolytisch wirkende Enzyme. Unter den letzteren sind am eingehendsten studiert die proteolytischen Enzyme, welche die zuerst von Salkowski und seinen Schülern beobachtete, bei Abwesenheit von Mikroorganismen verlaufende, durch Endoenzyme bedingte Selbstverdauung oder Autodigestion der Organe bewirken. Diese Autodigestion ist dann Gegenstand zahlreicher Untersuchungen, namentlich von der Hofmeisterschen Schule und in erster Linie von Jacoby[1]) gewesen. Der letztere hat dem Prozesse den Namen Autolyse gegeben und er hat gezeigt, dass die hierbei wirkenden Enzyme nicht von dem Verdauungskanale herrühren und von den Zellen aufgenommenes Pepsin oder Trypsin sind. Bei der Autolyse handelt es sich indessen nicht nur um eine Proteolyse, sondern es finden hier mehrere andere Prozesse, wie Spaltung von Fetten und Kohlehydraten, Oxydationen und Reduktionen und vielleicht auch Synthesen statt.

Endoenzyme.

Autolyse.

Als Autolyse bezeichnet man deshalb auch meistens sämtliche, in herausgenommenen Organen oder Flüssigkeiten stattfindenden, von Mikroorganismen unabhängigen Enzymwirkungen, wobei nicht zu übersehen ist, dass autolytische Prozesse unter gewissen Verhältnissen auch intra vitam vorkommen. Das Zusammenwirken von verschiedenen Enzymen bei der Autolyse macht es auch verständlich, warum, wie besonders Levene und Jones[2]) gezeigt haben, die bei der hydrolytischen Säurespaltung aus einem Organe erhaltenen Produkte zum Teil andere als die bei der Autolyse entstandenen sind.

Autolyse.

Inwieweit auch im Leben unter physiologischen Verhältnissen autolytische Vorgänge von statten gehen, ist gegenwärtig nicht möglich zu sagen, und hierüber kann man höchstens Vermutungen hegen. Bei der Autolyse in einem ausgeschnittenen oder von dem Blute nicht mehr durchströmten Organe sind die Verhältnisse in vielen Hinsichten ganz andere als im Leben. Die erst nach wochen- oder monatelanger Autolyse, bisweilen in sehr kleinen Mengen auftretenden Produkte gestatten gar keine Rückschlüsse bezüglich der vitalen

Autolyse.

[1]) Eine Zusammenstellung der Literatur über intrazelluläre Enzyme und Autolyse findet man bei Jacoby, Über die Bedeutung der intrazellulären Fermente etc., Ergebnisse der Physiol. Jahrg. 1. Abt. I. 1902. Vergl. ferner Preti, Zeitschr. f. physiol. Chem. **52**; Arinkin ebenda **53**; Hedin, Hammarsten-Festschr. 1906.

[2]) Levene, Amer. Journ. of Physiol. **11** u. **12** und Zeitschr. f. physiol. Chem. **41**; W. Jones ebenda **42**.

Prozesse, und überhaupt müssen die Schlüsse hier mit grosser Vorsicht gezogen werden.

Die postmortale Autolyse, soweit man sie bisher studiert hat, war meistens eine Proteolyse; und man darf nicht übersehen, dass die bei ihr beteiligten Enzyme in vielen Fällen am besten bei saurer Reaktion wirken, während sie bei neutraler oder alkalischer Reaktion nur schwach oder gar nicht wirksam sind. Von Interesse ist auch die Beobachtung von Claypton und Schryver[1]), dass die Autolyse von Leber und Nieren erst nach einer latenten Periode von 2—4 Stunden nach der Herausnahme des Organes ihren Anfang nimmt. Die Untersuchungen von Wiener[2]) sprechen ferner dafür, dass die postmortale Säurebildung ein hierbei wirksames Moment ist, und nach Hedin[3]) dürfte es hier um das Wegfallen einer Hemmungswirkung sich handeln. Hedin hat nämlich durch Versuche an verschiedenen Organen gezeigt, dass eine Vorbehandlung mit Essigsäure die Autolyse bei alkalischer Reaktion bedeutend befördert, und er hat wenigstens für ein Enzym aus der Milz (die α-Lienase) bewiesen, dass ein Antikörper des Enzymes hierbei unwirksam wird.

Postmortale Autolyse.

Die Wirkung eines Enzymes kann nämlich in noch nicht näher bekannter Weise durch einen anderen Stoff, den man Antienzym nennt, gehemmt oder aufgehoben werden, und solche Stoffe können vielleicht im Leben von grosser Bedeutung für eine Hemmung oder eine Regulierung der intrazellulären Enzymwirkungen sein. Die Erfahrung hat ferner gezeigt, dass die postmortalen autolytischen Prozesse auch von vielen anderen Stoffen beeinflusst werden können, und zwar in verschiedener Weise. So soll z. B. die arsenige Säure nach Hess und Saxl eine hemmende Wirkung auf die ersten Stadien der Autolyse ausüben, während der Phosphor dieselben beschleunigen soll. Die Autolyse soll auch von Toxinen (vergl. Kap. 2) beeinflusst werden können (Hess und Saxl)[4]), und zwar so, dass zuerst eine Hemmung des Eiweissabbaues und dann eine starke Beschleunigung stattfindet.

Autolyse; Einwirkung anderer Stoffe.

Die Bedeutung der autolytisch wirkenden, proteolytischen Enzyme für das physiologische Zellenleben ist wie gesagt schwer zu beurteilen. Für die Wirkung solcher Enzyme unter pathologischen Verhältnissen hat man aber besondere Beispiele angeführt.

Als Beispiel einer Autolyse intra vitam, die von einigen als eine abnorme Steigerung einer physiologischen Autolyse angesehen wird, betrachtet man die Veränderungen der Leber und des Blutes bei der akuten Phosphorintoxikation und der akuten gelben Leberatrophie, wo man auch im Harne enzymatische Abbauprodukte des Eiweisses findet. Ein anderes Beispiel liefert die von

[1]) Journ. of Physiol. **31**.
[2]) Zentralbl. f. Physiol. **19**. S. 349.
[3]) Hedin, Hammarsten-Festschr. 1906.
[4]) Zeitschr. f. exp. Path. u. Therap. **5**, und Wien. klin. Wochenschr. **21**.

Fr. Müller[1]) studierte Lösung des pneumonischen Infiltrates durch die Enzyme der eingewanderten und eingeschlossenen Leukozyten, und dies ist zugleich ein Beispiel von „Heterolyse", d. h. von einer Auflösung oder einem Zerfalle in einem Organe durch demselben nicht zugehörige, sondern ihm von aussen zugeführte Enzyme. Eine, wenn auch weniger deutliche Autolyse tritt übrigens in solchen Organen oder Organteilen auf, welche infolge Zirkulationsstörungen nicht normalerweise ernährt werden und hierdurch einem allmählichen Schwund entgegengehen. Die geschädigten Teile fallen hier der Einschmelzung anheim, während die gesunden nicht angegriffen werden. Durch die obengenannte einschmelzende Wirkung, wie auch durch die bei der Autolyse beobachtete Bildung von bakteriziden Stoffen (Conradi)[2]) und Antitoxinen (Blum)[3]), kann die Autolyse zu einem Heilmittel und vielleicht auch zu einem Schutzmittel des Tierkörpers werden.

Pathologische Autolyse.

Wenn es auch augenblicklich nicht möglich ist, die Bedeutung der bei der Autolyse wirksamen Enzyme für die physiologischen Verhältnisse zu beurteilen, so widerspricht dies jedoch nicht der gang und gäbe Vorstellung, dass im normalen Zellenleben Enzyme eine äusserst wichtige Rolle spielen. Es sprechen im Gegenteil zahlreiche Beobachtungen hierfür, und man neigt wohl immer mehr zu der Ansicht, das die chemischen Umsetzungen in den lebenden Zellen durch Enzyme ausgelöst werden und dass die letzteren als die chemischen Werkzeuge der Zellen zu betrachten sind (Hofmeister u. a.)[4]).

Enzymwirkung in Zellen.

Von diesem Gesichtspunkte sind auch die Enzyme von einem ganz besonderen Interesse, denn man ist heutzutage allgemein der Ansicht, dass fast sämtliche chemischen Prozesse von grösserer Bedeutung nicht in den tierischen Säften, sondern vielmehr in den Zellen, welche die eigentlichen chemischen Werkstätten des Organismus zu sein scheinen, von statten gehen. Es sind auch hauptsächlich die Zellen, die durch ihre mehr oder weniger lebhafte Wirksamkeit den Umfang der chemischen Vorgänge und damit auch die Intensität des Gesamtstoffwechsels beherrschen.

Zellen und Stoffwechsel.

Die Erforschung der chemischen Zusammensetzung der Zelle muss also von tiefgreifender Bedeutung sein; die Schwierigkeiten, welche einer solchen Forschung im Wege stehen, sind aber bedeutende. Die chemische Untersuchung der Tierzelle muss nämlich in den meisten Fällen mit dem Studium desjenigen Gewebes, dessen Hauptbestandteil sie ist, zusammenfallen. Nur in wenigen Fällen, wie z. B. bei der Untersuchung von Eiter oder von sehr zellenreichen Geweben, können die Zellen direkt oder durch verhältnismässig einfache Manipulationen von anderen Gewebsteilen ziemlich rein isoliert werden. Aber selbst in diesen Fällen kann die chemische Untersuchung keine sicheren Aufschlüsse

Schwierigkeiten bei der Untersuchung der Zellen.

[1]) Verhandl. d. naturforsch. Gesellsch. in Basel 1901. Vergl. auch O. Simon, Deutsch. Arch. f. klin. Med. 1901.

[2]) Hofmeisters Beiträge I.

[3]) Ebenda 5, S. 142.

[4]) F. Hofmeister, Die chemische Organisation der Zelle. Braunschweig 1901.

über die Bestandteile der lebendigen, unversehrten Zelle liefern. Wird nämlich die letztere den physiologischen Lebensbedingungen entzogen oder wird sie schädlichen äusseren Einflüssen, wie z. B. der Einwirkung von höheren Temperaturen oder von chemischen Agenzien ausgesetzt, so stirbt das Protoplasma ab. Das letztere, welches in der entwickelungsfähigen Zelle während des Lebens eine halbfeste, unter gewissen Bedingungen kontraktile, leicht veränderliche Masse darstellt, besteht, abgesehen von dem Wasser, hauptsächlich aus Proteinstoffen, also aus Kolloiden. Bei dem Absterben der Zelle gerinnen diese Proteinstoffe wenigstens zum Teil; aber es finden dabei auch andere chemische Umsetzungen in der Zelle statt. Die gegen Lackmus alkalische Reaktion der lebenden Zelle kann durch das Auftreten von Paramilchsäure in eine saure übergehen. Es können bei dem Absterben andere, neue Stoffe entstehen oder Zellbestandteile, wie das Glykogen, zum Teil verbraucht werden, und es können ferner Bestandteile in die umgebende Flüssigkeit übergehen und dadurch für die Untersuchung verloren gehen.

Absterben des Protoplasmas.

Es gibt aber noch eine andere, nicht zu unterschätzende Schwierigkeit. Die in einer Zelle vorhandenen Bestandteile sind nicht alle von derselben physiologischen Dignität. Einige von ihnen können wesentliche, d. h. für das Leben der Zelle unbedingt notwendige Stoffe sein, während andere nur als aufgespeicherte Reservestoffe oder als Stoffwechselprodukte anzusehen sind. Hinsichtlich dieser Frage ist man bisher nur soweit gekommen, dass man gewisse Stoffe kennen gelernt hat, welche in jeder entwickelungsfähigen Zelle vorzukommen scheinen. Solche Stoffe, welche von Kossel[1]) als primäre bezeichnet werden, sind, ausser dem Wasser und einigen Mineralbestandteilen, Eiweisskörper, Nukleoproteide oder Nukleoalbumine, Phosphatide (Lezithin), Glykogen (?) und Cholesterin. Diejenigen Stoffe, welche nicht in jeder entwickelungsfähigen Zelle vorkommen, bezeichnet Kossel als sekundäre. Solche Stoffe sind beispielsweise Fett, Glykogen (?), Pigmente u. a. Hierbei darf man aber nicht übersehen, einerseits, dass es wahrscheinlich noch andere, bisher nicht bekannte, primäre Zellbestandteile gibt, und andererseits, dass wir noch nicht wissen, ob alle die primären Bestandteile der Zelle für das Leben oder die Funktionen derselben wirklich notwendig oder wesentlich sind.

Primäre und sekundäre Zellbestandteile.

Eine andere, wichtige Frage ist die nach der Verteilung der verschiedenen Zellbestandteile auf die zwei morphologischen Hauptbestandteile der Zelle, das Protoplasma und den Kern. Diese Frage ist für viele Bestandteile äusserst schwer zu entscheiden, und selbst über die Verteilung der chemischen Hauptbestandteile, der Proteinsubstanzen, auf Protoplasma und Kern liegen bisher nur wenige Beobachtungen vor. Sehr wahrscheinlich ist es aber, dass sowohl der Kern (in reichlicher Menge) wie das Protoplasma die in einem folgenden Kapitel (3) näher zu besprechenden, zusammengesetzten Proteine, die man Nukleoproteide nennt, enthalten, und ferner, dass die Nukleoproteide des Protoplasmas reicher

Proteine der Zelle.

[1]) Verhandl. d. physiol. Gesellsch. zu Berlin 1890—91. Nr. 5 u. 6.

an der Eiweisskomponente und ärmer an der phosphorhaltigen Komponente als die Nukleoproteide des Kernes, welche auch einen mehr ausgeprägten sauren Charakter haben, sind.

Für das Verständnis des Stoffwechsels in den Zellen, wie auch für die Kenntnis der Art und Weise, in welcher die Aufnahme, bezw. Abgabe von Stoffen von seiten der Zelle zustande kommt, ist die Frage von dem Vorkommen einer besonderen äusseren Begrenzungsschicht der Zelle von Interesse. In dieser Hinsicht ist daran zu erinnern, dass man bei gewissen Zellen eine äussere verdickte Schicht oder eine wahre Membran findet, die aus Proteinsubstanz zu bestehen scheint. Aber selbst in Zellen, in welchen keine besondere äussere Grenzschicht zu sehen ist, hat man auf Grund der Permeabilitätsverhältnisse geglaubt, eine solche äussere Schicht annehmen zu müssen.

Begrenzungsschicht der Zelle.

Nernst[1]) hatte durch einen besonderen Versuch gezeigt, dass die Durchlässigkeit einer Membran für einen bestimmten Stoff wesentlich von dem Lösungsvermögen der Membran für denselben Stoff abhängig ist. Diese, für die Lehre von den osmotischen Erscheinungen in lebenden Zellen sehr wichtige Frage ist darauf von Overton[2]) besonders studiert worden. Aus dem Verhalten der lebenden Zellen zu Farbstoffen wie aus dem besonders leichten Eindringen in tierische und pflanzliche Protoplasmen von gewissen Stoffen, die in Wasser nicht oder nur wenig, in Fetten oder fettartigen Stoffen dagegen reichlich löslich sind, hat Overton den Schluss gezogen, dass die Protoplasmagrenzschicht wie eine Substanzschicht sich verhält, die in ihrem Lösungsvermögen den fetten Ölen nahe kommt. Nach ihm ist die Protoplasmagrenzschicht wahrscheinlich imprägniert von Lipoiden, d. h. von Stoffen, welche hinsichtlich ihrer Löslichkeit und Lösungsfähigkeit für gewisse Stoffe den Fettarten mehr oder weniger ähnlich sind. Die Lipoide stellen keine chemisch definierbare Klasse von Körpern dar. Einige von ihnen dürften wohl von noch nicht näher bekannter Natur sein; unter den bekannten Stoffen hat man aber besonders dem Lezithin (den Phosphatiden überhaupt) und dem Cholesterin eine grosse Bedeutung zuerkannt.

Grenzschicht und Lipoide.

Dass eine Anhäufung von Lipoiden als eine besondere äussere Begrenzungsschicht in den Zellen vorkommen würde, ist wohl eine nicht hinreichend begründete und für die tierischen Zellen jedenfalls nicht allgemein gültige Annahme, die übrigens für ein Verständnis der Lipoidwirkung nicht unbedingt notwendig sein dürfte. Gegen die Theorie Overtons, welche im allgemeinen grosse Zustimmung gefunden hat, sind auch von einigen Seiten Einwendungen erhoben worden[3]). So passt sie, was übrigens Overton selbst

Theorie von Overton.

[1]) Zeitschr. f. physikal. Chem. **6**.

[2]) Vierteljahrsschr. d. Naturf. Gesellsch. in Zürich **44** (1899) und Overton, Studien über die Narkose. Jena 1901.

[3]) Vergl. O. Cohnheim, Die Physiologie der Verdauung u. Ernährung. 1908. J. Loeb in Oppenheimers Handbuch der Bioch. Bd. **2**. 1. S. 105. T. B. Robertson, Journ. of biol. Chem. **4**. 1908; B. Moore u. H. Roaf, Bioch. Journ. **3** (1908).

hervorgehoben hat, nicht für alle Fälle, nach COHNHEIM z. B. nicht zur Erklärung der Resorptionsverhältnisse im Darmkanale, und nach MOORE und ROAF ist sie nicht imstande, gewisse Eigenschaften der Zelle, z. B. die verschiedene Zusammensetzung der Elektrolyte inner- und ausserhalb der Zelle und die selektive Aufnahme gewisser löslichen Substanzen, wie Nahrungsmittel, Arzneistoffe, Toxine und Antitoxine seitens der Zelle zu erklären. Die Untersuchungen der letztgenannten Forscher basieren wesentlich auf Untersuchungen über das Verhalten der Mineralstoffe, und sie zeigen, dass die obige Theorie gewisse Schwierigkeiten für das Verständnis des ungemein wichtigen Austausches von Mineralstoffen zwischen Zelle und Aussenflüssigkeit darbietet.

Dies führt uns zu der Frage von der Bedeutung des Wassers und der Mineralstoffe, welche von ebenso grosser Wichtigkeit für das Zellenleben und den Stoffwechsel wie die organischen Zellbestandteile sind. Bezüglich des Wassers geht dies schon daraus hervor, dass der Tierkörper zu etwa $^2/_3$ aus Wasser besteht. Erinnert man sich ferner, dass das Wasser für die normale physikalische Beschaffenheit der Gewebe von der allergrössten Bedeutung ist, dass die Lösung zahlreicher Stoffe und die Dissoziation chemischer Verbindungen, alle Saftströmung, aller Stoffumsatz, alle Zufuhr von Nahrung, aller Zuwachs oder Zerfall und alle Abfuhr der Zerfallsprodukte an die Gegenwart von Wasser gebunden ist, und dass das letztere ausserdem durch seine Verdunstung zu einem wichtigen Regulator der Körpertemperatur wird, so ist es ohne weiteres ersichtlich, dass das Wasser ein notwendiges Lebensbedingnis sein muss.

Bedeutung des Wassers.

Die in den Zellen von höheren Pflanzen und Tieren regelmässig gefundenen Mineralstoffe sind Kalium, Natrium, Kalzium, Magnesium, Eisen, Phosphorsäure, Schwefelsäure, Chlor und vielleicht auch Jod (JUSTUS)[1]). Hierzu kommen in gewissen Zellen oder Organen auch Mangan, Lithium Baryum, Silizium, Fluor, Brom und Arsen.

Mineralstoffe.

Es ist hauptsächlich das Verdienst LIEBIGS, den Nachweis geführt zu haben, dass die Mineralstoffe für die normale Zusammensetzung der Organe und Gewebe wie auch für den normalen Verlauf der Lebensvorgänge ebenso notwendig wie die organischen Körperbestandteile sind. Diese Bedeutung der Mineralbestandteile erhellt schon daraus, dass es kein tierisches Gewebe und keine tierische Flüssigkeit gibt, in welchen nicht Mineralstoffe enthalten sind, und ferner daraus, dass gewisse Gewebe und Gewebselemente regelmässig vorwiegend gewisse und nicht andere Mineralstoffe enthalten. Diese Verteilung ist bezüglich der Alkaliverbindungen im allgemeinen derart, dass die Natriumverbindungen vorzugsweise in den Säften, die Kaliumverbindungen dagegen haupt-

Mineralstoffe.

[1]) JUSTUS, VIRCHOWs Arch. **170**, **176** u. **190**. Bezüglich des Arsens vergl. man die Arbeiten von GAUTIER, Compt. Rend. **129**, **130**, **131**, **139**; BERTRAND ebenda **134**; SEGALE, Zeitschr. f. physiol. Chem. **42**; KUNKEL ebenda **44**. Hinsichtlich des Baryums s. SCHULZE u. THIERFELDER, Sitzber. d. Gesellsch. naturforsch. Freunde 1905, Nr. 1 (Separat); bezüglich des Lithiums E. HERMANN, PFLÜGERS Arch. **109**, und bezüglich des Mangans H. C. BRODLEY, Journ. of biol. Chem. **3**.

sächlich in den Formelementen vorkommen. Dementsprechend enthält die Zelle in der Regel Kalium, hauptsächlich als Phosphat, während sie weniger reich an Natrium- und Chlorverbindungen ist. Von dieser Regel gibt es jedoch mehrere Ausnahmen, und es ist bemerkenswert, dass man (Beebe)[1]) in bösartigen Geschwülsten mehr, bisweilen bedeutend mehr Natrium als Kalium gefunden hat.

Die Verteilung der Mineralstoffe auf die verschiedenen Teile einer Zelle oder eines Gewebes ist übrigens schwer zu ermitteln, lässt sich aber in gewissen Fällen durch mikrochemische Untersuchung einigermassen bestimmen. Als Beispiel einer solchen verschiedenartigen Verteilung können die Angaben von Macallum[2]) über die Verteilung des Kaliums dienen. Nach ihm soll also das Kalium im Zellkern und im Kopf der Spermatozoen wie auch in Nervenzellen und dem Achsenzylinder fehlen, während es dagegen in der Markscheide vorkommt und besonders in der Nähe der Ranvierschen Einschnürungen angehäuft ist. Vorkommen des Kaliums.

Durch das gewöhnliche Verfahren zur Bestimmung der Mineralstoffe in Zellen, Säften und Geweben, nämlich das Einäschern, kann man dagegen keine sichere Kenntnis von ihrer Verteilung und Bindungsweise gewinnen. Durch das Einäschern erhält man nämlich nicht nur ein Gemenge der Mineralstoffe der verschiedenen Formbestandteile, sondern es werden, was übrigens für tierische Säfte und Gewebe überhaupt gilt, die ursprünglichen Verhältnisse hierdurch wesentlich geändert. Die Verbindungen zwischen Kolloiden und Mineralsubstanzen werden aufgehoben. Kohlensäure entweicht, Schwefelsäure und Phosphorsäure können aus organischen Stoffen entstehen. Für das Studium der Mineralbestandteile, deren Bindungs- und Wirkungsweise in den Säften und Geweben ist also die gewöhnliche chemische Analyse nicht ausreichend, und man muss auch die physikalisch-chemischen Methoden hier zu Hilfe nehmen. Änderungen durch das Einäschern.

Aus den nach solchen Methoden bisher ausgeführten Untersuchungen kann man, abgesehen von der Bedeutung der Mineralstoffe für die osmotische Spannung in Zellen und Geweben, den Schluss ziehen, dass es bei der Beteiligung der Mineralstoffe an dem Zellenleben wesentlich um Ionenwirkungen sich handelt. Ein Beispiel hierfür liefern die Untersuchungen über Giftwirkungen von Kupfersalzen (Maillard) und Quecksilbersalzen, Säuren und Laugen, (Paul und Krönig[3]). Aus diesen Untersuchungen folgt nämlich, dass die Giftigkeit von dem Grade der Dissoziation abhängig ist und dass es also nicht auf den Gesamtgehalt der Lösungen an z. B. Kupfer- oder Quecksilbersalz, sondern auf den Gehalt an Kupfer- oder Quecksilberionen ankommt. Gifte und Ionenwirkungen.

Wichtige und bedeutungsvolle Untersuchungen, die man allgemein als schöne und lehrreiche Beispiele von der Bedeutung der Ionen für das Zellen-

[1]) Amer. Journ. of Physiol. **11** u. **12**.

[2]) Journ. of Physiol. **32**.

[3]) Maillard, Journ. de Physiol. et Path. I. Paul u. Krönig, Zeitschr. f. physikal. Chem. **12**, und Zeitschr. f. Hygiene **25**.

leben ansieht, hat namentlich Loeb (und Mitarbeiter) ausgeführt. In dem nächsten Kapitel (2) sollen auch einige solche Beispiele mitgeteilt werden.

Die Hauptmasse der Zellen besteht aus Kolloiden, und da das normale Funktionieren der Zelle an eine bestimmte physikalische Beschaffenheit des Protoplasmas gebunden ist, liegt es nahe zur Hand, die Wirkungen der Ionen in Beziehung zu den Zustandsänderungen der Kolloide zu bringen. Diese Kolloide können nämlich durch Elektrolyte gefällt werden, und es handelt sich hierbei allem Anscheine nach um Ionenwirkungen. Durch den Antagonismus der Ionenwirkungen in einer aus mehreren Salzen zusammengesetzten Lösung kann auch eine physiologisch äquilibrierte, für das normale Funktionieren geeignete Salzmischung entstehen (Loeb). Änderungen der Salzmischung in der einen oder anderen Richtung müssen deshalb auch Zustandsänderungen der Kolloide durch Ionenwirkungen herbeiführen können. Die Wirkungsweise der Ionen in diesen Fällen wie auch die Natur der Kolloide und die Ursachen ihrer Zustandsänderungen sind indessen sehr verwickelte Fragen, die in dem folgenden Kapitel 2 ihre besondere Besprechung finden werden.

Kolloide und Ionenwirkungen.

Die chemischen Vorgänge bei Tieren und Pflanzen stehen, wie oben erwähnt, nicht wie Gegensätze einander gegenüber. Sie bieten zwar Verschiedenheiten dar, sind aber im Grunde in qualitativer Hinsicht einerlei Art, und alle lebenden Zellen der Tier- und Pflanzenwelt sind, wie Pflüger sagt, blutsverwandt, aus derselben Wurzel stammend. Da der Tierkörper ein Komplex von Zellen ist, muss deshalb auch das Studium der chemischen Vorgänge nicht nur in höheren Pflanzen, sondern auch bei den einzelligen Organismen wesentlich zur Aufklärung der chemischen Vorgänge im Tierorganismus dienen können. Wenn schon aus diesem Gesichtspunkte ein biochemisches Studium der Mikroorganismen sehr bedeutungsvoll ist, muss in Anbetracht der wichtigen Rolle, welche solche Organismen für das Tierleben überhaupt und namentlich als Krankheitserreger spielen, das Studium der Lebensbedingungen der Mikroorganismen und der von ihnen gebildeten Produkte eine ungemein wichtige Aufgabe der chemischen Forschung sein.

Einzellige Organismen.

Diese, von Mikroorganismen erzeugten Produkte können sehr verschiedenartig sein. Bei der von Fäulnisorganismen vermittelten Zersetzung tierischer Flüssigkeiten und Gewebe können u. a. auch Verbindungen basischer Natur entstehen. Zu diesen gehören die in menschlichen Leichen zuerst von Selmi gefundenen und dann besonders von Brieger und Gautier[1]) studierten Leichenalkaloide oder Ptomaine, von denen einige, wie die Toxine, giftig, andere ungiftig sind und welche alle der Fettreihe angehören und in vielen Fällen keinen Sauerstoff enthalten. Beispiele solcher basischen Substanzen sind die

Ptomaine.

[1]) Selmi, Sulle ptomaine od alcaloidi cadaverici e loro importanza in tossicologia, Bologna 1878 nach Ber. d. d. chem. Gesellsch. **11**. Korrespond. v. H. Schiff; Brieger, Über Ptomaine. Teil 1, 2 und 3. Berlin 1885—1886; A. Gautier, Traité de chimie appliquée à la physiologie **2**. 1873 und Compt. Rend. **94**.

beiden Diamine, das Kadaverin oder Pentamethylendiamin, $C_5H_{14}N_2$, und das Putreszin oder Tetramethylendiamin, $C_4H_{12}N_2$, welche ein besonderes Interesse auch dadurch gewonnen haben, dass sie bei gewissen pathologischen Zuständen, nämlich bei Cholera und Zystinurie[1]) im Darminhalte und im Harne gefunden worden sind. Hierher gehören ferner die von D. Ackermann isolierten Fäulnisbasen Marcitin, $C_8H_{19}N_3$, Putrin, $C_{11}H_{26}N_2O_3$ und Viridinin, $C_8H_{12}N_2O_3$. Ein besonders grosses Interesse bietet aber das von E. Faust[2]) isolierte Bakteriengift, das Sepsin, $C_5H_{14}N_2O_2$, welches als Träger der für faulende Massen charakteristischen toxischen Wirkungen anzusehen ist. Das Sepsin wurde von Faust als kristallisierendes Sulfat dargestellt, welches bei wiederholtem Eindampfen seiner Lösung leicht in Kadaverinsulfat übergeht. Fäulnisbasen.

Zum Unterschied von den durch Mikrobien erzeugten Ptomainen und Toxinen hat Gautier[3]) solche Stoffe basischer Natur, welche regelmässig und unaufhörlich als Zersetzungsprodukte der Proteinsubstanzen im lebenden Organismus entstehen und welche folglich als physiologische Stoffwechselprodukte anzusehen sind, als Leukomaine bezeichnet. Derartigen Stoffen, zu welchen mehrere längst bekannte tierische Extraktivstoffe zu rechnen sind, hat man von vielen Seiten eine gewisse Bedeutung als Krankheitserreger zuerkennen wollen. Man hat nämlich angenommen, dass diese Stoffe, wenn sie infolge einer unvollständigen Exkretion oder Oxydation im Körper sich anhäufen, zu einer Autointoxikation Veranlassung geben können (Bouchard u. a.)[4]). Leukomaine.

Von besonders grossem Interesse sind zahlreiche, in höheren Pflanzen und Tieren, wie in Abrus- und Ricinussamen, in den Giften von Schlangen und Spinnen, im Blutserum usw. vorkommenden toxischen Stoffe, vor allem aber die von Mikroorganismen, insbesondere von Krankheitserregern, gebildeten Toxine, welche eine unverkennbare Verwandtschaft mit den Enzymen zeigen. Ein näheres Eingehen auf diese verschiedenartigen Stoffe, Lysine, Agglutinine, Toxine usw. wie auch auf die Antitoxine und die Immunitätslehre überhaupt liegt allerdings ausserhalb des Rahmens dieses Buches, aber infolge der ungemein grossen Wichtigkeit des Gegenstandes werden auch diese Verhältnisse eine kurze Besprechung in einem folgenden Kapitel (2) finden. Toxine.

[1]) Vergl. Brieger, Berlin. klin. Wochenschr. 1887; Baumann und Udranszky, Zeitschr. f. physiol. Chem. **13** u. **15**; Brieger u. Stadthagen, Berl. klin. Wochenschr. 1889.

[2]) Faust, Arch. f. exp. Path. u. Pharm. **51**. Ackermann, Zeitschr. f. physiol. Chem. **54** u. **57**.

[3]) Bull. soc. chim. **43** und A. Gautier, Sur les alcaloïdes dérivés de la destruction bactérienne ou physiologique des tissus animaux, Paris 1886.

[4]) Bouchard, Leçons sur les auto-intoxications dans les maladies. Paris 1887. Vergl. im übrigen die Handbücher der klin. Medizin.

Zweites Kapitel.

Physikalische Chemie in der Biologie.

I. Osmotischer Druck.

Allgemein Physikalisch-chemisches. Wenn gewisse Substanzen mit Wasser in Berührung gelassen werden, lösen sie sich darin auf, so dass schliesslich eine Flüssigkeit erhalten wird, die in jeder Volumeinheit die gleiche Menge des gelösten Stoffes einschliesst. Es existiert demnach zwischen Wasser und den wasserlöslichen Stoffen eine gewisse Anziehungskraft. Auf dieser Kraft beruht auch die sogenannte Diffusion, welche sich darin äussert, dass wenn zwei verschiedene Lösungen derselben oder verschiedener Substanzen miteinander in unmittelbare Berührung gebracht werden, die gelösten Moleküle und das Wasser sich derart gegeneinander verschieben, dass am Ende die gelösten Stoffe sämtlich auf die ganze Wassermenge gleich verteilt sind. Denken wir uns eine Rohrzuckerlösung mit reinem Wasser in Berührung, so kann das Gleichgewicht oder die Homogenität des Systems in zweierlei Weise hergestellt werden: einmal können die Zuckermoleküle zum Teil in das Wasser hineinwandern und zweitens kann das Wasser in die Lösung eindringen. Wenn die zwei Flüssigkeiten vom Anfang an miteinander in unmittelbarer Berührung sind, finden die zwei Prozesse gleichzeitig statt.

Freie Diffusion.

Anders stellt sich aber die Sache, wenn die zwei Flüssigkeiten von einander durch eine Membran geschieden sind, die zwar Wasser durchlässt aber dem gelösten Stoff (in diesem Fall Rohrzucker) keinen Durchtritt gewährt. In Gegenwart von einer solchen sogen. halbdurchlässigen oder semipermeablen Membran kann das Gleichgewicht nur in der Weise hergestellt werden, dass Wasser in die Rohrzuckerlösung eindringt. Halbdurchlässige Membranen sind einerseits künstlich dargestellt worden, andererseits kommen solche oder in der gleichen Weise wirkende Einrichtungen in der Natur vor. Zu jenen gehören die Traubeschen sogenannten Niederschlagsmembranen[1]). Eine solche lässt sich z. B. durch vorsichtiges Eintröpfeln einer konzentrierten Kupfersulfatlösung in

Halbdurchlässige Membranen.

[1]) Arch. f. (Anat. u.) Physiol. 1867, S. 87 u. 129.

eine verdünnte Lösung von Ferrozyankalium erzeugen. Dabei umgeben sich die Tropfen von Kupfersulfat mit einer braunen Membran von Ferrozyankupfer, die sowohl für Kupfersulfat wie für Ferrozyankalium undurchlässig ist, aber Wasser passieren lässt; die Tropfen behalten in der gelben Lösung ihre blaue Farbe, nur vergrössern dieselben durch Wasseraufnahme ihr Volumen, bis die Spannung der Membran der weiteren Vergrösserung eine Grenze setzt. Ist der Konzentrationsunterschied der zwei Lösungen zu gross, so wird die Membran durch den Druck gesprengt.

Um der Ferrozyankupfermembran eine grössere Festigkeit zu verleihen, liess PFEFFER dieselbe gleich bei ihrer Bildung sich einer porösen, starren Wand anlehnen[1]). Zu dem Zwecke wandte er kleine, poröse Tonzellen an, die nach sorgfältiger Reinigung mit Kupfersulfat und Ferrozyankalium derart behandelt wurden, dass die Membran auf der Innenwand der Zelle ausgefällt wurde. Die so erhaltene Membran erwies sich für Rohrzucker undurchlässig. Wenn die Zelle mit einer Rohrzuckerlösung gefüllt uud in reines Wasser eingestellt wird, so verlässt kein Zucker die Zelle, wohl aber dringt Wasser in die Zelle hinein, was so lange andauert, bis ein etwa entstandener Gegendruck das weitere Eindringen verhindert. War also die Zelle allseitig geschlossen und mit einem Manometer in Verbindung gesetzt, so gibt nach eingetretenem Gleichgewicht das Manometer die Kraft an, mit welcher die eingeschlossene Lösung Wasser anzieht, oder den *osmotischen Druck* der Lösung. Für verdünnte Rohrzuckerlösungen erwies sich der osmotische Druck der Konzentration annähernd proportional, wie aus den folgenden Ziffern zu ersehen ist.

Pfeffers Versuch.

Konz. (c)	Osm. Dr. (p)	$\frac{p}{c}$.
1 %	53,2 cm . Hg	53,2
2 %	101,6	50,8
4 %	208,2	52,1
6 %	307,5	51,3

Mit der Temperatur steigt der osmotische Druck langsam.

de Vries' Versuche.

Dann sind Versuche mit anderen semipermeablen Membranen von DE VRIES ausgeführt worden, die weiter unten (S. 30) abgehandelt werden. DE VRIES' Versuche haben zu dem Resultate geführt, dass *Lösungen analog gebauter Stoffe der gleichen molekulären Konzentration den nämlichen osmotischen Druck ergeben.*

Es ist das Verdienst VAN'T HOFFS zuerst auf die Analogie hingewiesen zu haben, welche zwischen den Gesetzen des osmotischen Druckes einer gelösten Substanz und denen der Gase bestehen[2]). Dass der osmotische Druck der Konzentration proportional (oder dem Volumen der Lösung umgekehrt proportional)

[1]) Osmotische Untersuchungen. Leipzig 1877.

[2]) Zeitschr. physik. Chem. **1**, S. 481. 1887.

ist, entspricht vollkommen dem Boyle-Mariotteschen Gesetze über den Zusammenhang zwischen Volumen und Druck für Gase. Dass äquimolekuläre Lösungen den gleichen osmotischen Druck zeigen, entspricht dem Avogadroschen Gesetze, nach welchem gleiche Volumina verschiedener Gase, welche unter demselben Drucke stehen, die nämliche Anzahl Moleküle enthalten. Das Gay-Lussacsche Gesetz, dass der Gasdruck der absoluten Temperatur proportional sich ändert, hat man für den osmotischen Druck wegen der Unvollkommenheit der Methode nicht streng beweisen können.

Vergleich mit den Gasgesetzen.

Aus dem von Pfeffer für Rohrzuckerlösungen gefundenen osmotischen Druck hat van't Hoff berechnet, dass derselbe gleich gross ist wie der Druck eines beliebigen Gases von derselben molekulären Konzentration und Temperatur. Ganz allgemein lässt sich also sagen:

Osmotischer Druck gleich dem Gasdruck.

Gelöste Stoffe üben in der Lösung denselben Druck als osmotischen aus, welchen sie bei der gleichen Temperatur und in gleichem Volumen als Gase ausüben würden.

Da der Gasdruck nach der kinetischen Gastheorie durch das Anprallen der Gasmoleküle gegen die Wände des Gefässes zustande kommt, kann auch der osmotische Druck als ein nach aussen durch die gelöste Substanz auf die Wände und auf die freie Oberfläche ausgeübter Druck betrachtet werden. Nach aussen gelangt dieser Druck gewöhnlich nicht zur Geltung, weil derselbe immer bei weitem von der entgegengesetzt wirkenden Oberflächenspannung der Flüssigkeit übertroffen wird. Wenn aber die Oberflächenspannung wegfällt, was da der Fall ist, wo die Lösung durch eine halbdurchlässige Membran gegen das reine Lösungsmittel abgegrenzt ist, dann wird der osmotische Druck sich sichtbar machen, indem entweder die Membran durch den Druck verschoben wird, oder für den Fall, dass die Membran sich nicht verschieben lässt und nicht gesprengt wird, reines Lösungsmittel in die Lösung eintritt. Der Druck der Oberflächenspannung, welcher sich durch die Membran fortpflanzt, ist nämlich in der Lösung um den Betrag des entgegengesetzt wirkenden osmotischen Druckes geringer als die Oberflächenspannung ausserhalb der Lösung, und das Lösungsmittel wird also mit einer Kraft, die dem osmotischen Druck der Lösung gleichkommt, in dieselbe gepresst.

Der osmotische Druck wird durch die Oberflächenspannung verdeckt.

Anschaulicher und für physiologische Fragen zweckmässiger scheint es aber die oben gebrauchte Betrachtungsweise anzuwenden, nach welcher der osmotische Druck als Mass der Kraft, mit welcher eine Lösung das Lösungsmittel anzeiht, angesehen wird.

Pfeffers oben beschriebene Methode, den Druck direkt zu messen kann nur in Ausnahmefällen gebraucht werden, einmal weil die Herstellung der semipermeablen Membranen mit Schwierigkeiten verbunden ist und zweitens weil es nur wenige Stoffe gibt, für die impermeable Membranen gefunden worden sind. Es gibt aber andere Wege, auf die der osmotische Druck schneller und bequemer ermittelt werden kann.

Lösungen von nichtflüchtigen Stoffen sieden bei einer höheren Temperatur als das reine Lösungsmittel. Dies liegt daran, dass die gelöste Substanz infolge des osmotischen Druckes mit einer gewissen Kraft das Lösungsmittel festhält. Da beim Kochen ein Teil des Lösungsmittels vom gelösten Stoffe geschieden wird, und der osmotische Druck als Mass des Anziehungsvermögens zwischen dem Lösungsmittel und dem gelösten Stoff aufgefasst werden kann, so wird es auch verständlich, dass Lösungen, welche mit dem gleichen Lösungsmittel hergestellt sind und den gleichen osmotischen Druck besitzen (isosmotische Lösungen) auch bei der gleichen Temperatur sieden müssen. Der Betrag, mit welchem der Siedepunkt einer Lösung den des reinen Lösungsmittels übersteigt (die Siedepunkterhöhung), ist auch, wie der osmotische Druck, für verdünnte Lösungen der Konzentration proportional.

Osmotischer Druck und Siedepunkt.

Lösungen haben einen niedrigeren Gefrierpunkt als das reine Lösungsmittel, und da, in verdünnten Lösungen das Lösungsmittel durch Ausfrieren vom gelösten Stoff geschieden werden kann, so haben isosmotische Lösungen den gleichen Gefrierpunkt; die Gefrierpunktserniedrigung ist auch der Konzentration der Lösung proportional.

Osmotischer Druck und Gefrierpunkt.

Die Ermittelung der Siedepunktserhöhung ist für die Bestimmung des osmotischen Druckes tierischer Flüssigkeiten nur in Ausnahmefällen brauchbar, weil beim Erhitzen sehr oft Niederschläge entstehen; eine um so grössere Anwendung hat aber die Bestimmung der Gefrierpunktserniedrigung gefunden. Dieselbe lässt sich in bequemer Weise mit einem von Beckmann konstruierten Apparat ermitteln. Bezüglich der Anwendung wird auf ausführlichere Werke verwiesen[1]).

Die oben gegebene Regel, dass äquimolekuläre Lösungen verschiedener Stoffe den gleichen osmotischen Druck besitzen, ist nur für Nichtleiter gültig. Die Elektrolyte (Basen, Säuren, Salze) zeigen in Wasserlösungen einen viel grösseren osmotischen Druck (z. B. eine viel tiefere Erniedrigung des Gefrierpunktes) als äquimolekuläre Lösungen von Nichtleitern. Bekanntlich hat Arrhenius diese mangelnde Übereinstimmung durch die Annahme erklärt, dass die Moleküle der Elektrolyte zum Teil in entgegengesetzt elektrisch geladene sog. Ionen aufgeteilt oder dissoziiert sind. Ein Ion übt auf den osmotischen Druck den gleichen Einfluss aus wie ein nichtdissoziiertes Molekül. Je grösser die Zahl dissoziierter Moleküle ist, desto mehr übersteigt der osmotische Druck der Lösung den Druck einer äquimolekulären Lösung eines nichtdissoziierten Stoffes. Die osmotische Wirkung eines dissoziierten Stoffes ist also gleichwertig mit der eines nichtdissoziierten, welcher in einem gegebenen Volumen so viele Moleküle enthält wie der dissoziierte Stoff Ionen + nichtdissoziierte Moleküle. Nehmen wir an, dass α der Dissoziationsgrad ist, d. h. den Bruchteil der Moleküle angibt, der dissoziiert ist, so ist $1-\alpha$ der Bruchteil der nichtdissoziierten

Ionentheorie.

[1]) Fuchs, Anleitung zu Molekulargewichtsbestimmungen. Leipzig 1895; Ostwald-Luther, Hand- und Hilfsbuch zur Ausführung physik.-chemischer Messungen. 2. Aufl. 1902.

Dissoziationsgrad. Moleküle. Wenn bei der Dissoziation eines Moleküls n Ionen entstehen, so ist das Verhältnis der vor der Dissoziation vorhandenen Moleküle zu den nach der Dissoziation vorhandenen Ionen + Moleküle $= 1 : (1 - \alpha + n\alpha)$ oder $= 1 : (1 + (n-1)\alpha)$. Die Zahl $(1 + (n-1)\alpha)$ wird gewöhnlich mit dem Buchstaben i bezeichnet und kann durch Bestimmung des Gefrierpunktes einer Lösung von bekannter mol. Konzentration direkt ermittelt werden.

Bestimmung des Dissoziationsgrades. Eine grammolekuläre Lösung (die im Liter so viele Gramme enthält wie das Molekulargewicht des Stoffes angibt) eines beliebigen Nichtleiters gefriert bei etwa $-1{,}86°$ oder die Gefrierpunktserniedrigung Δ ist $= 1{,}86°$. Nehmen wir an, dass für eine grammolekuläre NaCl-Lösung $\Delta = 3{,}40°$ gefunden wird, so haben wir nach dem gesagten $1 : (1 + (n-1)\alpha) = 1{,}86 : 3{,}40$. Bei der Dissoziation von NaCl werden zwei Ionen Gebildet; also $n = 2$, und aus der obigen Gleichung berechnet sich der Dissoziationsgrad $\alpha = 0{,}83$. Der Dissoziationsgrad kann auch aus dem elektrischen Leitvermögen berechnet werden. Nur die Ionen beteiligen sich nämlich an der Leitung der Elektrizität und die molekuläre Leitfähigkeit $\left(= \frac{\text{Leitfähigkeit}}{\text{molekuläre Konzentration}}\right)$ ist dem Dissoziationsgrade proportional. Der Dissoziationsgrad steigt mit der Verdünnung, und bei unbegrenzter Verdünnung sind alle Moleküle dissoziiert ($\alpha = 1$). Bezeichnet man daher mit μ_∞ den Grenzwert, welchem sich die molekuläre Leitfähigkeit bei unbegrenzter Verdünnung nähert, und mit μ_v die molekuläre Leitfähigkeit bei irgendwelcher endlichen Verdünnung v, so ist der Dissoziationsgrad bei eben dieser Verdünnung $\alpha = \frac{\mu_v}{\mu_\infty}$.

Die positiv geladenen Ionen werden Kationen und die negativ geladenen Anionen genannt. Gemeinsam für alle Säuren sind die positiv geladenen H-Ionen, ebenso wie alle Basen die negativ geladenen OH-Ionen abdissoziieren.

Osmotische Versuche mit Pflanzenzellen. In der Literatur begegnet man oft dem Worte Osmose, ohne dass in klarer Weise angegeben wird, was man darunter versteht. Im allgemeinen dürften wohl Diffusionsströme gemeint werden, die durch die Permeabilitätsverhältnisse einer eingeschalteten Membran modifiziert sind. Über die Triebkraft sind wir nunmehr im klaren: die Strömungen sind durch Konzentrationsdifferenzen d. h. durch Differenzen des osmotischen Druckes zu beiden Seiten der Membran bedingt.

Osmose.

Nachdem Nägeli gefunden hatte, dass geeignete Pflanzenzellen, wenn sie mit genügend konzentrierten Lösungen gewisser Stoffe behandelt werden, ihr Aussehen derart ändern, dass das Protoplasma sich von der Zellwand zurückzieht[1]), hat de Vries dieses Phänomen einem eingehenden Studium unterzogen[2]). Das Phänomen wurde von de Vries Plasmolyse genannt. Die wichtigsten Substanzen, welche imstande sind Plasmolyse hervorzurufen, sind die Salze der Alkalien und alkalischen Erden, Zuckerarten, mehrwertige Alkohole und neutrale Aminosäuren. Eine unerlässliche Bedingung für das Zustandekommen der Plasmolyse ist, dass die Lösung nicht schädlich auf die Zellen einwirkt. Die richtige Deutung der Plasmolyse war schon von Nägeli gegeben und lautet, dass diejenigen

Plasmolyse.

[1]) Pflanzenphysiol. Unters. 1855.

[2]) Eine Analyse der Turgorkraft, Jahresber. f. wissensch. Botanik. **14**, 427, 1884.

Stoffe welche Pflanzenzellen plasmolysieren, zwar durch die Zellulosamembran der Zellen zu dringen vermögen, aber nicht durch die darauffolgende Protoplasmaschicht. Anstatt dessen saugen die fraglichen Substanzen Wasser zu sich aus dem innern der Zelle. Der von dem Protoplasma umschlossene Zellinhalt muss infolgedessen sein Volumen vermindern und das Protoplasma zieht sich also von der Zellmembran mehr oder weniger zurück. Hieraus folgt, dass nur diejenigen Lösungen, deren Wasseranziehungsvermögen grösser ist als das des Zellinhaltes Plasmolyse hervorrufen können. Da das Wasseranziehungsvermögen (oder der osmotische Druck) mit der Konzentration wächst, muss es also für jeden Stoff eine Grenzlösung geben, von der ab alle höhere Konzentrationen plasmolysieren. Die Grenzlösung wird mit den Zellen isotonisch genannt, schwächere Lösungen sind hypotonisch, stärkere hypertonisch. DE VRIES bestimmte mit Hilfe der gleichen Zellen (z. B. Zellen der Epidermis der Blattunterseite von Tradescantia discolor) für verschiedene Stoffe die Konzentration dieser Grenzlösung; es stellte sich heraus, dass die Grenzlösungen analog gebauter Salze die gleiche molekuläre Konzentration besassen. So plasmolysieren die Alkalisalze vom Typus NaCl (Haloidsalze, Nitrate, Azetate) bei einer mol. Konzentration und die vom Typus Na_2SO_4 (Sulfate, Oxalate, Diphosphate, Tartrate) bei einer anderen. Wird das plasmolysierende Vermögen eines Moleküls der ersten Gruppe = 3 gesetzt, so wird das eines Moleküls der zweiten = 4. Die Konzentration der Grenzlösung schwankte bei DE VRIES' Versuchen zwischen Grenzen, die einer NaCl-Lösung von 0,6—1,3 Prozent entsprachen.

Plasmolytisches Vermögen und mol. Konzentration.

Wie oben erwähnt wurde, rufen nur diejenigen Substanzen Plasmolyse hervor, welche selbst nicht imstande sind durch die Protoplasmahülle des Zellinhaltes zu dringen, und diese Substanzen nur in dem Falle, dass die Konzentration eine genügende ist. Wenn ein Stoff vom Protoplasma aufgenommen wird, verursacht derselbe deshalb keine Plasmolyse, weil seine Neigung Wasser zu sich zu nehmen durch sein eigenes Eindringen in die Zelle befriedigt werden kann. Die fraglichen Substanzen ergeben bei keiner Konzentration Plasmolyse. Wenn ein Stoff langsam eindringt, erzeugt derselbe zuerst Plasmolyse, die aber später parallel mit dem Eindringen zurückgeht. Die plasmolytische Methode die Permeabilitätsverhältnisse zu untersuchen ist unter anderen von DE VRIES und namentlich von OVERTON[1]) angewandt worden.

Plasmolyse und Permeabilität.

Versuche mit Blutkörperchen. Schon vor mehr als einem Jahrhundert observierte HEWSON, dass die Blutkörperchen in Wasser zerstört werden und dass Salze in geeigneter Konzentration dieselben vor Zerstörung schützen[2]). HAMBURGER[3]) unterwarf die Einwirkung der Salze der Alkalien und Erdalkalien einer

[1]) Vierteljahrsschr. d. Naturf.-Gesellsch. in Zürich. **40**, S. 1, 1895; **41**, S. 383, 1896.
[2]) Phil. Trans. 1773. p. 303.
[3]) Arch. f. (Anat. u.) Physiol. 1887. S. 31; Zeitschr. f. Biol. **26**, 414, 1889.

systematischen Untersuchung, wobei es sich herausstellte, dass wenn Blut mit einem bestimmten Volumen verschieden konzentrierter Lösungen desselben Salzes vermischt wird, alle Lösungen, deren Konzentration unter einer gewissen Grenze liegen, das Hämoglobin austreten lassen. Beim Vergleichen der mol. Konzentrationen der Grenzlösungen verschiedener Salze ergab sich, dass dieselben sich zu einander so verhielten wie die von de Vries gefundenen relativen Zahlen der osmotischen Wirkungen. Hiermit war es sehr wahrscheinlich gemacht, dass die schützende Wirkung der Salze auf Blutkörperchen an Ursachen liegt, die denen der Plasmolyse ähnlich sind. Diese Schlussfolgerung wurde auch durch den Befund unterstützt, dass diejenigen Substanzen, welche nach de Vries in genügender Konzentration lebende Pflanzenzellen zu plasmolysieren vermögen, auch unter ähnlichen Bedingungen das Austreten des Hämoglobins zu verhindern imstande sind. Diejenigen Stoffe dagegen, welche keine Plasmolyse hervorrufen, wirken in Wasserlösung im allgemeinen auf die Blutkörperchen in derselben Weise wie reines Wasser ein, was besonders aus Untersuchungen von Gryns hervorgeht[1]).

Hamburgers Versuche.

Verschiedene Forscher haben versucht, mit tierischen Zellen plasmolytische Versuche auszuführen, aber ohne besonderen Erfolg. Mit dem Mikroskop kann man wohl beobachten, dass z. B. rote Blutkörperchen unter dem Einfluss von starken Salzlösungen schrumpfen, aber die Grenzlösung, wo das Schrumpfen eben beginnt, lässt sich nicht genau ermitteln; dafür sind die Veränderungen des Volumens zu gering. Wenn man aber die Volumveränderungen von mehreren Blutkörperchen sich summieren lässt, was dadurch gemacht werden kann, dass man Blutmischungen in graduierten Röhrchen zentrifugiert, können ganz geringe Veränderungen nachgewiesen werden. Derartige Bestimmungen sind von Hedin[2]), Köppe[3]) u. a. ausgeführt worden. Zunächst wurde gefunden, dass die Blutkörperchen in einer schwachen Salzlösung schwellen und in einer starken schrumpfen; es gibt auch eine gewisse Konzentration, welche das Volumen unverändert lässt. Durch Bestimmung des Gefrierpunktes fand Hedin, dass diese Konzentration für NaCl dem Serum der angewandten Blutkörperchen annähernd isosmotisch ist. Die Gefrierpunktserniedrigung beträgt etwa 0,56° und die Konzentration der NaCl-Lösung ist 0,9 % oder etwa 0,15 norm.

Volumveränderungen der Blutkörperchen.

Die Frage nach der Permeabilität der Blutkörperchen ist von Hedin untersucht worden mit einer Methode, die auf folgende Überlegung beruht[4]):

Die Gefrierpunktserniedrigung einer Lösung ist deren Konzentration proportional. Eine gewisse Menge der zu prüfenden Substanz wird in Blut aufgelöst. Das Serum des so behandelten Blutes gefriert nun bei einer niedrigeren Temperatur als vor dem Auflösen des Stoffes. Die Gefrierpunktserniedrigung mag mit a bezeichnet werden. Nun wird die gleiche Substanzmenge im Serum aufgelöst, wobei zur Auflsöung das gleiche Volumen Serum ange-

[1]) Pflügers Arch. **63**, 86, 1896.
[2]) Skand. Arch. f. Physiol. **5**, 207, 238, 377, 1895.
[3]) Arch. f. (Anat. u.) Physiol. 1895, 154.
[4]) Pflügers Arch. **68**, 229, 1897; **70**, 525, 1898.

wandt wird wie vorher Blut. Die beim Auflösen stattgehabte Gefrierpunktserniedrigung des Serums mag b betragen. Zunächst ist klar, dass in dem Falle, dass die Blutkörperchen ebensoviel von der im Blute aufgelösten Substanz aufnehmen wie ein gleiches Volumen Serum, $a = b$ sein muss. Nehmen die Blutkörperchen weniger als das Serum auf, ist $a > b$ oder $\frac{a}{b} > 1$, und wenn dieselben mehr als das Serum aufnehmen, wird $a < b$ oder $\frac{a}{b} < 1$. Der Betrag $\frac{a}{b}$, bei dessen Berechnung auch die beim Zugeben der Substanz stattgefundene Veränderung des Blutkörperchenvolumens berücksichtigt werden muss, gibt zugleich eine ungefähre Vorstellung von der in die Blutkörperchen eingedrungenen Substanzmenge. Gefrierpunktserniedrigung und Permeabilität.

Die Resultate waren folgende:

Die Salze der fixen Alkalien und Erdalkalien, neutrale Aminosäuren, Zuckerarten sowie sechs- und fünfwertige Alkohole dringen nicht oder nur in beschränktem Grade in die Blutkörperchen ein. Erythrit (4-wertiger Alkohol) dringt langsam ein und Glyzerin (3-wertiger) auch langsam aber schneller als Erythrit. Äthylenglykol (2-wertiger Alkohol) dringt ziemlich schnell ein, und die einwertigen Alkohole verteilen sich schnell gleich auf gleiche Volumina Serum und Blutkörperchen. Äther, Esterarten, Aldehyde, Azeton werden in der Weise verteilt, dass die Blutkörperchen davon mehr enthalten als das gleiche Volumen Serum. Diese Stoffe werden also durch die Blutkörperchen gleichsam absorbiert. Permeabilität der Blutkörperchen.

Zu den gleichen Resultaten war schon vorher Overton mit Pflanzenzellen gelangt. Nur wird Harnstoff durch die Blutkörperchen wahrscheinlich schneller aufgenommen als durch Pflanzenzellen und auch Ammoniumsalze scheinen in die Blutkörperchen leichter einzudringen als in Pflanzenzellen. Permeabilität der Pflanzenzellen.

In bezug auf einige Salze sind Hedins Resultate von Oker-Blom durch Bestimmung der elektrischen Leitfähigkeit nachgeprüft und bestätigt worden[1]).

Es mag auch hervorgehoben werden, dass nach Hedin nur diejenigen Stoffe, welche nicht oder langsam in die Zellen eindringen, das Volumen derselben wesentlich zu beeinflussen imstande sind. Es besteht in dieser Beziehung eine nahe Übereinstimmung zwischen pflanzlichen und tierischen Zellen.

Gürber fand, dass wenn Blutkörperchen wiederholt mit Kochsalzlösung gewaschen werden, bis die Waschlösung keine alkalische Reaktion mehr aufweist, und dann, in Kochsalzlösung aufgeschwemmt, mit CO_2 behandelt werden, die Lösung alkalische Reaktion annimmt, während die Blutkörperchen eine Bereicherung an Cl erfahren. Irgend welcher Austausch von K oder Na findet nicht statt[2]). Gürber deutete den Versuch so, dass die Kohlensäure aus dem Kochsalz eine geringe Menge Salzsäure frei machte, die von den Blutkörperchen aufgenommen wurde. Das gleichzeitig gebildete Na_2CO_3 verlieh der Lösung alkalische Reaktion. Koeppe[3]) sowie Hamburger und v. Lier[4]) nehmen dagegen an, dass ein Austausch von HCO_3-Ionen und Cl-Ionen zwischen den Ionenpermeabilität.

[1]) Pflügers Arch. **81**, 167, 1900.

[2]) Sitzungsber. d. med. phys. Gesellsch. zu Würzburg, 25. Febr. 1895.

[3]) Pflügers Arch. **67**, 189, 1897.

[4]) Arch. f. (Anat. u.) Physiol. 1902, 492.

Blutkörperchen und der Lösung stattfindet, und die letzteren glauben auch bewiesen zu haben, dass die Blutkörperchen überhaupt für Anionen permeabel sind, während die Kationen nicht eindringen. Die GÜRBERsche Erklärung ist die einfachere und steht mit den gefundenen Tatsachen gut im Einklang. Die Lehre von der Permeabilität für Anionen verträgt sich nicht gut mit der Tatsache, dass die Anionen in den Blutkörperchen von denen des Plasmas so verschieden sind.

Muskelversuche. Durch Untersuchungen über die Gewichtsveränderungen (anstatt Volumveränderungen bei den schon erwähnten Versuchen mit Pflanzenzellen und Blutkörperchen), welche Froschmuskeln in Lösungen erfahren, haben verschiedene Forscher die Aufnahmefähigkeit der Muskeln für verschiedene Stoffe geprüft (NASSE[1]), LOEB[2]), OVERTON[3])). OVERTON fand, dass so lange die Erregbarkeit des Muskels erhalten bleibt, die Muskeln die gleichen Stoffe aufnehmen wie die Pflanzenzellen. Massgebend für die Permeabiliät ist nicht das Sarkolemm sondern die äusserste Grenzschicht des Muskelprotoplasmas.

Muskelversuche.

Auch die Haut von Amphibien scheint nach OVERTON in bezug auf die Permeabilität sich wie die Muskeln zu verhalten[4]).

Theorien über Aufnahmefähigkeit. Woran liegt nun die Durchlässigkeit resp. Nichtdurchlässigkeit der Zellen für gewisse Stoffe? Der Entdecker der Niederschlagsmembranen M. TRAUBE sah in der Membran eine Art von Molekülsieb; es würde demnach das Verhältnis zwischen der Grösse der eindringenden Teilchen und der Weite der Membranporen ausschlaggebend sein[5]).

Traubes Theorie.

OVERTON nimmt als „Ursache der sehr ungleichen Durchlässigkeit des lebenden Protoplasmas oder vielmehr der Plasmahäute für verschiedene Verbindungen eine Imprägnation der Häute durch Stoffe von ähnlichem Lösungsvermögen wie die hochmolekulären einwertigen Alkohole, Äther, Olivenöl usw. an. Alle Verbindungen, welche in diesen imprägnierenden Substanzen leicht löslich sind, dringen in die Zellen rasch ein; die Verbindungen, welche in denselben bedeutend weniger löslich sind als in Wasser, dringen langsamer ein, und zwar um so langsamer je mehr sich der Teilungskoeffizient (S. 49) zugunsten des Wassers verschiebt. Die Verbindungen endlich, die in den imprägnierenden Substanzen praktisch unlöslich sind, dringen überhaupt nicht merklich in die Zellen ein“[7]).

Overtons Theorie.

Gewisse Substanzen, welche für den Lebensprozess von allergrösster Be-

[1]) PFLÜGERS Arch. **2**, 114, 1869.
[2]) Ebenda. **69**, 1; **71**, 457, 1898.
[3]) Ebenda. **92**, 115, 1902; **105**, 176, 1904.
[4]) Verhandl. d. phys. med. Gesellsch. zu Würzburg. N. F. **36**, 277, 1904.
[5]) Arch. f. Anat. Physiol. u. Med. 1867, 87.
[6]) Vierteljahrsschr. d. naturf. Gesellsch. in Zürich. **44**, 88, 1899.
[7]) NAGELS Handbuch d. Physiol. des Menschen II. S. 817.

deutung sind und wahrscheinlich innerhalb der Zellen in grossem Umfang verbrannt werden, haben nach den obigen Versuchen entweder kein oder nur ein begrenztes Vermögen in die Zellen einzudringen. Diese Stoffe sind die Zuckerarten und die Aminosäuren. Auch ist die Gegenwart von Salzen innerhalb der Zellen aus der obigen Theorie nicht leicht verständlich. Darum nennt Overton die oben behandelte Permeabilität, für welche seine Theorie eine Erklärung zu finden bestrebt ist, passiv und unterscheidet dieselbe von der aktiven, bei welcher das Protoplasma der Zellen in anderer und einstweilen unbekannter Weise wirksam ist[1]).

Aktive und passive Permeabilität

Moore und Roaf nehmen an, dass die Salze in Form von „Adsorbaten" in den Blutkörperchen vorhanden sind; die Zellen nehmen deshalb zugesetzte Salze nicht mehr auf, weil das adsorbierende Eiweiss schon die Sättigungsgrenze erreicht hat (S 49)[2]).

Osmotischer Druck tierischer Flüssigkeiten. Wie aus dem obigen ersichtlich, übt eine Substanz auf lebende Zellen einen ganz verschiedenen Einfluss aus, je nachdem dieselbe in die Zellen einzudringen imstande ist oder nicht, indem diejenigen Substanzen, welche nicht eindringen, den Zellen Wasser zu entziehen vermögen, die anderen nicht. Daher wird auch der von den nicht eindringenden Stoffen herrührende Teil des osmotischen Druckes der Körperflüssigkeiten als effektiver osmotischer Druck bezeichnet. Diese Stoffe decken sich mit Heidenhains Lymphagoga zweiter Ordnung (Kap. 7). Auch wurde ihre Wirkung von Heidenhain auf ihr Vermögen den Geweben Wasser zu entziehen zurückgeführt. Hierher gehören vor allem die Salze der Alkalien und Erdalkalien sowie die Zuckerarten. Da Zucker sowie auch die Stoffe, welche nach eben erwähnten Versuchen leicht von den Zellen aufgenommen werden, unter gewöhnlichen Verhältnissen nur in sehr geringen Mengen im Blute vorkommen und ferner die Eiweisskörper praktisch ohne Belang für den osmotischen Druck sind, so wird der normale osmotische Druck des Blutes hauptsächlich an dessen Salze liegen. Da die Methode der Gefrierpunktsbestimmung für tierische Flüssigkeiten fast die einzige ist, die zur Anwendung kommt, so wird gewöhnlich die Gefrierpunktserniedrigung (Δ) als Mass des osmotischen Druckes angegeben. Für das Blut der Säugetiere ist Δ, abgesehen von geringen von der Nahrung und vielleicht auch von anderen Umständen abhängigen Schwankungen, konstant und etwa $= 0{,}56^0$[3]), was einer 0,90% NaCl-Lösung und einem osmotischen Druck von etwa $6^1/_2$ Atmosphären entspricht. Bei niederen Tieren kann Δ einen geringen Wert betragen z. B. beim Frosch ($\Delta = 0{,}46^0$). Bei den wirbellosen Meerestieren haben die Körperflüssigkeiten den gleichen osmotischen Druck wie das umgebende Meereswasser ($\Delta = 2{,}3^0$) und schwankt

Effektiver osmotischer Druck.

Gefrierpunktserniedrigung des Blutes und Aussenmedium.

[1]) Nagels Handbuch d. Physiol. des Menschen. II. S. 816.
[2]) Biochem. Journ. **3**, S. 55, 1908.
[3]) Hamburger, Osmotischer Druck u. Ionenlehre. I. 456.

mit dem Salzgehalt des Wassers (Bottazzi[1]). Bei niederen Fischen (Selachier) ist auch der osmotische Druck des Blutes gleich dem des umgebenden Mediums; bei höheren Fischen (Teleostier) niedriger ($\Delta = 1{,}0^0$) (Bottazzi).

Bei Fischen die sowohl im Meere wie in süssem Wasser leben, z. B. beim Aale, findet man bei Süsswasseraufenthalt einen niedrigeren osmotischen Druck ($\Delta = 0{,}41^0$) als bei Aufenthalt in Meereswasser ($\Delta = 0{,}55^0$)[2]). Bei niederen Wassertieren ist also der osmotische Druck der gleiche wie der des umgebenden Mediums; bei höher stehenden hält sich derselbe mehr unabhängig von der Umgebung. Höber macht auf diesen Umstand aufmerksam und weist auf die Analogie mit der Körperwärme verschiedener Tiere hin[3]).

Gehen wir zu anderen Körperflüssigkeiten über, so ist zunächst zu erwähnen, dass die Lymphe einen etwas höheren osmotischen Druck zeigt als das
Lymphe. Blut und zwar aus dem Grunde, dass die Lymphe aus den Geweben Stoffwechselprodukte von niedrigem Molekulargewicht aufnimmt[4]). Von anderen
Milch, Galle. Flüssigkeiten haben die Milch und die Galle den gleichen osmotischen Druck
Speichel. wie das Blut[5]), der Speichel einen niedrigeren[6]). Der Harn des Menschen und der Säugetiere hat gewöhnlich einen weit höheren osmotischen Druck als das
Harn. entsprechende Blut[7]). Für Menschenharn schwankt Δ zwischen $1{,}3^0$ und $2{,}3^0$. Nach reichlichem Trinken sowie unter gewissen pathologischen Verhältnissen (z. B. Diabetes insipidus) kann der osmotische Druck des Harnes unter dem des Blutes liegen. Die Frage nach dem osmotischen Drucke tierischer Flüssigkeiten unter normalen und pathologischen Bedingungen wird in „Physikalische Chemie und Medizin“ (herausgegeben von Korányi und Richter) von verschiedenen Verfassern ausführlich behandelt.

II. Kolloide.

Das Wort Kolloid rührt von Graham her, der unter diesem Namen verschiedene Substanzen zusammenfasste, welchen die Fähigkeit abgeht, durch eine tierische Membran zu diffundieren. Im Gegensatz dazu bezeichnete Graham diejenigen Stoffe, welche eine Membran durchzudringen imstande sind, als Kristalloide, da dieselben in der Regel kristallisieren, welche Eigen-

[1]) Archives ital. de biol. **28**, S. 61, 1897.

[2]) Dekhuisen, Arch. néerland **10**, S. 121, 1905; Quinton, Compt. rend. soc. biol. **57**, S. 470, 513, 1904

[3]) Physik. Chem. d. Zelle u. Gew. 2. Aufl. S. 33, 1906.

[4]) Leathes, Journ. of Physiol. **19**, S. 1, 1895.

[5]) Dreser, Arch. f. exp. Pathol. u. Pharm. **29**, S. 303, 1892.

[6]) Nolf, Travaux du lab. de phys. de Liège **6**, S. 225, 1901.

[7]) Korányi, Zeitschr. klin. Med. **33**, S. 1, 1897; **34**, S. 1, 1898.

schaft mit wenigen Ausnahmen den Kolloiden nicht zukommt[1]). Zu den Kolloiden rechnete GRAHAM lösliche Kieselsäure und analoge Formen von Zinnsäure, Titansäure, Molybdänsäure und Wolframsäure, die Hydrate von Tonerde und analogen Metalloxyden, wenn sie in der löslichen Form existieren, ferner Stärke, Dextrin, die Gummiarten, Karamel, Tannin, Albumin, Leim. Grahams Versuche.

Einige Kolloide zeichnen sich dadurch aus, dass sie unter gewissen Bedingungen in stark wasserhaltiger, gallertartiger Form erstarren. Für den Fall, dass Wasser als Lösungsmittel angewandt wird, bezeichnet man mit GRAHAM die gelöste Form als Hydrosol und die gallertartige als Hydrogel. Sole und Gele.

Durch Diffusion durch eine Membran (von GRAHAM Dialyse genannt) kann man also kolloide Substanzen von Kristalloiden trennen. Kolloide Kieselsäure sowie entsprechende Formen gewisser anderer Säuren werden dadurch erhalten, dass lösliche Alkalisalze mit Salzsäure versetzt werden, worauf die überschüssige Salzsäure sowie die Chloride durch Dialyse entfernt werden. Die kolloide Tonerde erhielt GRAHAM durch Auflösen von Tonerdehydrat in Aluminiumchlorid. Durch Dialyse wurde das letztere Salz entfernt und das Hydrat blieb mit wenig oder keiner Salzsäure verbunden in Lösung. Herstellung durch Dialyse.

Verschiedene Metallsulfide sind in kolloider Lösung erhalten worden. So werden kolloide Lösungen von As_2S_3 und Sb_2S_3 dadurch erhalten, dass Schwefelwasserstoff in die verdünnten Lösungen der entsprechenden Oxyde eingeleitet wird[2]), und kolloides CuS lässt sich durch Auswaschen der gefällten Verbindung mit Wasser darstellen, durch welche Behandlung das CuS schliesslich in Wasser löslich wird[3]). Herstellung der koll. Sulfide.

Endlich können auch die Metalle als Hydrosole erhalten werden und zwar in zweierlei Weise:

1. Durch Behandlung eines Salzes mit verschiedenen Reduktionsmitteln (z. B. Formaldehyd, hydroschwefliger Säure, Hydrazin, Hydroxylamin) sind verschiedene Metalle in kolloider Lösung erhalten worden[4]). Da die erhaltenen Lösungen in vielen Fällen sich als sehr unbeständig erwiesen haben, hat man es zweckmässig gefunden ihre Haltbarkeit durch Zugeben von organischen Kolloiden (z. B. Leim) zu erhöhen. Auf die Wirkungsweise dieser sogen. Schutzkolloide wird später eingegangen werden (S. 45). Koll. Metalle durch Reduktion.

2. Zunächst hat BREDIG ein Verfahren entdeckt, welches ermöglicht durch Kathodenzerstäubung von Metalldrähten unter Wasser reine Metallsole herzustellen.[5]) Dann lehrte SVEDBERG bei Anwendung von Induktionsströmen das Erwärmen der bei der Zerstäubung angewandten Flüssigkeit zu vermeiden. Dies hat es ermöglicht die Zerstäubung auch unter organischen Flüssigkeiten auszuführen und selbst Sole von Leichtmetallen zu erhalten[6]). Praktisch liegt nunmehr die Möglichkeit vor alle Metalle und auch Metalloide als Sole zu bekommen. Koll. Metalle u. Metalloide durch elektr. Zerstäubung.

Unter denjenigen Stoffen, welche in kolloidem Zustand erhalten worden sind, gibt es Säuren sowie auch Basen, und die chemischen Elemente sind als Kolloide bekannt, ebenso wie Körper von so kompliziertem molekularem Bau wie Eiweisstoffe und Stärke. Die kolloiden Stoffe haben also in chemischer Beziehung nichts Gemeinsames. Vielmehr ist der kolloide Zustand durch physikalische Eigenschaften bedingt, was schon aus den Untersuchungen von GRAHAM hervorgeht. Kolloide Stoffe haben nur physikalische Eigenschaften gemeinsam.

Der besseren Übersichtlichkeit wegen sei schon hier eine Einteilung der Kolloide gegeben, in bezug auf welche jetzt eine gewisse Einigkeit erreicht zu

[1]) Ann. d. Chem. u. Pharm. **121**, S. 1, 1862, sowie Ann. de Chim. et de Phys. (4), **3**, 127, 1864.

[2]) H. SCHULZE, Journ. prakt. Chem. Neue Folge. **25**, S. 431, 1882 und **27**, S. 320, 1883.

[3]) SPRING, Ber. d. d. chem. Gesellsch. **16**, S. 1142, 1883.

[4]) MÜLLER, Allg. Chemie d. Kolloide. Leipzig 1907, S. 6.

[5]) Anorganische Fermente. Leipzig 1901, S. 24.

[6]) Ber. d. d. chem. Gesellsch. **38**, S. 3616, 1905; **39**, S. 1705, 1906.

sein scheint. Dieselbe wurde zuerst von PERRIN aufgestellt[1]), und derselben haben sich später HÖBER[2]), A. MÜLLER[3]) und Wo. OSTWALD[4]) angeschlossen, obwohl verschiedene Autoren für die zwei Klassen verschiedene Namen angewandt haben. Die Klassifikationen von HARDY[5]) und ZSIGMONDY[6]) haben auch mit der hier gegebenen vieles gemeinsam.

Die eine der zwei Kolloidgruppen wird als hydrophile Kolloide (Emulsionskolloide, Emulsoide) bezeichnet, weil in den Wasserlösungen noch eine gewisse Beziehung zwischen gelöster Substanz und Lösungsmittel angenommen wird, was sich besonders durch eine gewisse Zähigkeit der Lösungen kund gibt. Die hydrophilen Kolloide gelatinieren oft beim Abkühlen, das Gel ist wieder in Wasser löslich (reversibel), und im allgemeinen lassen sich die hydrophilen Kolloide durch Elektrolyte schwieriger aus ihren Lösungen ausscheiden als die folgende Klasse. Zu den hydrophilen Kolloiden gehören Substanzen, welche für die physiologische Chemie von allergrösster Bedeutung sind, z. B. Proteinkörper, Stärke, Glykogen.

Hydrophile Kolloide.

Im Gegensatz zu den hydrophilen Kolloiden werden die Kolloide vom Typus der kolloiden Metalle unter der Benennung Suspensionskolloide (Suspensoide) zusammengefasst, da dieselben als im Lösungsmittel suspendierte feste Partikelchen betrachtet werden müssen und keine nähere Beziehung zum Lösungsmittel angenommen zu werden braucht. Die Zähigkeit der Lösungen soll von der des reinen Lösungsmittels nur wenig verschieden sein; ausserdem sind die Suspensionskolloide nicht gelatinierbar, nicht quellbar und leicht durch Elektrolyte fällbar. Zu dieser Gruppe gehören ausser den Metallsolen auch die kolloiden Metallsulfide sowie gewisse typische Suspensionen, welche dadurch erhalten werden, dass wasserunlösliche Substanzen in anderen Flüssigkeiten (Alkohol, Azeton) aufgelöst werden und die Lösung dann in viel Wasser eingegossen wird. Dabei fallen die Stoffe in fein verteiltem Zustand aus. Solche Suspensionen verhalten sich in vielen Beziehungen wie Suspensionskolloide. Hierher gehören Suspensionen von Mastix[7]), Kolophonium[8]), Cholesterin[9]).

Suspensionskolloide.

Die hydrophilen Kolloide stehen den Kristalloiden näher als die Suspensionskolloide, und der Übergang zwischen den Kristalloiden und den hydrophilen Kolloiden ist nur ein allmählicher. Auf der Grenze stehen z. B. die Peptone und Albumosen, welche zwar zu den Eiweisskörpern gerechnet werden, aber zum Teil recht gut dialysieren. Andererseits gibt es auch Kolloide, die gewisser-

[1]) Journ. de Chimie phys. **3**, S. 84, 1905.
[2]) Physik. Chem. d. Zelle u. Gew. 2. Aufl. 1906. S. 208.
[3]) Allg. Chemie d. Kolloide. 1907. S. 187.
[4]) Zeitschr. f. Chem. u. Ind. d. Koll. **1**, S. 331, 1907.
[5]) Proc. Roy. Soc. **66**, S. 95. 1899.
[6]) Zur Erkenntnis d. Koll. 1905, S. 16.
[7]) Zeitschr. physik. Chem. **57**, S. 47, 1906.
[8]) Ebenda. **38**, S. 385, 1901.
[9]) Bioch. Zeitschr. **7**, S. 152, 1908.

massen Übergänge zwischen den hydrophilen Kolloiden und den Suspensionskolloiden bilden. Solche Zwischenglieder sind die kolloiden Säuren und Metallhydroxyde, welche mit den Suspensionskolloiden darin übereinstimmen, dass sie leicht durch Elektrolyte ausgefüllt werden. Dabei scheiden sie sich aber als Gele aus, die sich indessen dadurch von den Gelen der hydrophilen Kolloide unterscheiden, dass sie sich nicht wieder in Wasser lösen. Schliesslich gibt es auch zwischen den Suspensionskolloiden und den im Wasser suspendierten feinpulverigen Substanzen (z. B. Kaolin) zahlreiche Zwischenglieder. Übergangsformen.

Osmotischer Druck. Wie schon hervorgehoben wurde, lässt sich der osmotische Druck der Lösungen der Kristalloide nur ausnahmsweise durch Anwendung semipermeabler Membranen ermitteln und zwar aus dem Grunde, dass Membranen, die für Kristalloide impermeabel sind, sich nur sehr schwer darstellen lassen. Nach dem schon Gesagten sind für Kolloide die meisten Membranen impermeabel, und für die Kolloide lässt sich in der Tat der osmotische Druck am besten mit Hilfe einer Membran in einem sog. Osmometer direkt bestimmen. Wie Moore und Roaf hervorheben, lassen sich mit einem solchen Apparat Druckunterschiede bestimmen, die durch Ermittelung des Gefrierpunktes nicht nachweisbar sind[1]). Osmometrische Methode.

Äquimolekuläre Lösungen verschiedener Nichtleiter ergeben den gleichen osmotischen Druck. Daraus folgt, dass wenn verschiedene Nichtleiter in Lösungen gleicher prozentischer Konzentrationen vorhanden sind, diese Lösungen osmotische Spannungen besitzen müssen, welche den Molekulargewichten umgekehrt proportional sind. Gewisse Kolloide, die in anderem Zusammenhange abgehandelt werden (Proteinkörper, Glykogen u. a.), müssen offenbar ein sehr grosses Molekül besitzen. Es lässt sich also voraussagen, dass diese Stoffe einen sehr geringen osmotischen Druck ergeben müssen. Die Proteinstoffe enthalten immer in geringen Mengen Salze, die entweder in irgend einer Verbindung mit den Kolloiden eingetreten sind oder als schwer zu beseitigende Verunreinigungen zu betrachten sind. Deshalb wurde es wiederholt behauptet, dass diese Salze wohl für kleine osmotische Druckdifferenzen verantwortlich sein könnten. Auch konnte Reid durch sorgfältiges Waschen kristallisierter Eiweisskörper aus Serum und Eierklar Präparate gewinnen, die im Osmometer zum Schluss keinen osmotischen Druck ergaben[2]). Demgegenüber wird aber von Moore und Roaf sowie von Lillie betont, dass der osmotische Druck von Eiweisslösungen sehr an der Behandlung liegt, welche die Eiweisskörper vor der Bestimmung erfahren haben. Mit Eiweisspräparaten, welche einer weniger eingreifenden Vorbehandlung ausgesetzt worden waren (Serumproteine, Eieralbumin), haben Starling[3]), Osmotischer Druck und Molekulargrösse.

[1]) Bioch. Journ. **2**, S. 34, 1906.
[2]) Journ. of Physiol. **31**, S. 438, 1904.
[3]) Ebenda. **19**, S. 322, 1896.

Grösse des osmotischen Druckes.

Moore und Parker[1]), Moore und Roaf[2]), Lillie[3]) sowie auch Reid (mit Hämoglobin)[4]) einen geringen osmotischen Druck nachweisen können und zwar mit Hilfe der osmometrischen Methode. Nach Starling entsprechen die Eiweissstoffe des Serums einem Drucke von 30—40 mm Hg. und Reid fand für 1%ige Hämoglobinlösungen einen Druck von 3—4 mm Hg.

Einfluss zugesetzter Stoffe.

Der Einfluss von zugesetzten Stoffen auf den osmotischen Druck wurde von Lillie in der Weise geprüft, dass die zu prüfende Substanz in gleicher prozentischer Konzentration der Innen- und Aussenflüssigkeit zugesetzt wurde. Es wurde gefunden, dass Nichtleiter ohne Einwirkung waren, dass aber Alkalien und Säuren den osmotischen Druck von Gelatinelösungen vermehren, während Salze den Druck von Gelatin sowie von Eieralbumin erniedrigen. Zu ähnlichen Resultaten in bezug auf Alkalien und Säuren gelangten Adamson und Roaf[5]). Ausserdem findet Lillie den osmotischen Druck abhängig von der Vorgeschichte des Kolloids. Erwärmen sowie Schütteln der Lösungen scheinen Veränderungen des Aggregatzustandes hervorzurufen, welche nicht oder nur sehr langsam rückgängig sind. Auch die durch Salze hervorgerufenen Änderungen des osmotischen Druckes führt Lillie auf veränderte Aggregatzustände zurück, indem die Kolloide durch Zugeben von Salzen näher ihrem Fällungspunkt gebracht werden und wohl zu grösseren Aggregaten vereinigt werden, wodurch der osmotische Druck erniedrigt werden könnte.

Filtrierbarkeit. In einer Flüssigkeit suspendierte, grobe Partikel lassen sich durch jedes Filter von der Flüssigkeit trennen. Je feiner die suspendierten Teilchen sind, desto dichtere Filtra müssen angewandt werden. Umfassende Studien über das Filtrieren von Kolloiden sind von Bechhold ausgeführt worden[6]). Bechhold wandte Papierfiltra an, welche mit in Eisessig aufgelöstem Kollodium imprägniert waren. Je nach der Konzentration der Kollodiumlösung wurden Filtra von verschiedener Porenweite erhalten. Die kolloiden Lösungen wurden unter einem Druck von bis 5 Atmosphären durch die Filtra gepresst. Es zeigte sich zunächst, dass alle kolloide Lösungen Teilchen von verschiedener Grösse enthalten. Trotzdem lässt sich für jede Lösung ein Filter auftreiben, dessen Poren eben eng genug sind um alle Partikelchen zurückzuhalten. In der Weise konnte Bechhold die Kolloide in einer Reihe nach fallender Grösse der kleinsten Partikelchen ordnen. Es stellte sich heraus, dass im allgemeinen die anorganischen Kolloide (Berlinerblau, Platin, Eisenoxyd, Gold, Silber) gröbere Teilchen bilden als die organischen (Gelatin, Hämoglobin, Serumalbumin, Albumosen, Dextrin). Hierbei ist doch zu bemerken, dass nach Zsigmondy die Teilchengrösse desselben Kolloids bei der einen Herstellung grösser ausfällt als bei der anderen, sowie dass die Grösse sich beim Aufbewahren ändern kann[7]).

Relative Grösse der Kolloidteilchen.

Durch Filtrieren von Albumoselösungen durch ungleich dichte Filtra

[1]) Amer. Journ. of Physiol. **7**. S. 261, 1902.
[2]) Bioch. Journ. **2**, S. 34, 1906.
[3]) Amer. Journ. of Physiol. **20**, S. 127, 1907.
[4]) Journ. of Physiol. **33**, S. 12, 1905.
[5]) Bioch. Journ. **3**, S. 422, 1908.
[6]) Zeitschr. physik. Chem. **60**, S. 257, 1907.
[7]) Zur Erkenntnis d. Koll. 1905, S. 104, sowie Zeitschr. f. Elektrotechn. **12**, S. 631, 1906.

konnte Bechhold nachweisen, dass je grössere Teilchen die Albumosen bilden, desto leichter sind dieselben durch Ammoniumsulfat fällbar. Teilchengrösse und Fällbarkeit.

Optische Eigenschaften. Kolloide Lösungen zeigen bei seitlicher Beleuchtung Opaleszens, was daran liegt, dass das Licht an den suspendierten Teilchen reflektiert wird. Das reflektierte Licht ist zum Teil polarisiert. Dieses Phänomen (Tyndall-Phänomen) rührt also von der Gegenwart kleiner Teilchen in der Flüssigkeit her und wird als Kennzeichen kolloider Lösungen betrachtet. Doch gibt es kolloide Lösungen (z. B. gewisse Goldlösungen, Zsigmondy), welche das Tyndallsche Phänomen nicht zeigen, und andererseits sollen auch Lösungen von gewissen hochmolekularen Kristalloiden (Rohrzucker, Raffinose) das Phänomen hervorrufen können[1]). Tyndall-Phänomen.

Das sog. Ultramikroskop von Siedentopf und Zsigmondy hat es ermöglicht, die kolloiden Partikelchen einer direkteren Beobachtung zu unterwerfen[2]). In diesem Apparat werden die kolloiden Teilchen durch direktes Licht möglichst stark beleuchtet, aber derart, dass kein Strahl der Beleuchtung direkt in das Auge des Beobachters gelangt. Die Teilchen werden dadurch sichtbar, dass im seitlich abgebeugten Licht Beugungsscheiben entstehen, welche innerhalb der Grenzen mikroskopischer Sichtbarkeit liegen. Von kolloiden Lösungen, wo die Teilchen dicht beieinander liegen, bekommt man im Mikroskop einen mehr oder weniger intensiven, homogenen, polarisierten Lichtkegel, wo die einzelnen Teilchen nicht voneinander zu unterscheiden sind. Dies wird erst durch Verdünnen der Lösung erreicht. Diejenigen Teilchen, welche durch Verdünnung der Lösung einzeln sichtbar gemacht werden können, werden Submikronen genannt; diejenigen, deren Lichteindruck beim Verdünnen allmählich verschwindet, Amikronen. Ultramikroskop.

Wird die in der Volumeinheit eines Metallsoles vorhandene Metallmenge sowie die Zahl der Teilchen ermittelt, so lässt sich daraus die Grösse der Teilchen einigermassen berechnen, unter der Annahme, dass die Dichte der Partikelchen dieselbe ist wie die des Metalles. Die Amikronen müssen bei solchen Messungen unberücksichtigt bleiben. In solcher Weise sind für die Submikronen einiger Metalle folgende lineare Dimensionen gefunden worden, wobei zu beachten ist, dass 5 $\mu\mu$ ungefähr die untere Grenze der ultramikroskopisch sichtbaren Teilchen entspricht: Bestimmung der Teilchengrösse.

Gold	6—130	$\mu\mu$[3])
Silber	50—77	„
Platin	44	„

Interessant sind auch die Untersuchungen von Zsigmondy und anderen über das Anwachsen von kolloiden Metallteilchen. So wird die Reduktion von Goldchlorid durch z. B. Formaldehyd, wobei sich kolloides Gold bildet, durch Zugeben von kolloidem Gold beschleunigt, und zwar wachsen die zugesetzten Teilchen auf Kosten des neu reduzierten Goldes[4]). In der gleichen Weise wird die Reduktion von Silbernitrat mit Ammoniak und Formaldehyd durch Zusatz von kolloidem Gold begünstigt, wobei das reduzierte Ag auf die Goldteilchen sich Anwachsen der Teilchen.

[1]) Lobry de Bruyn und Wolff, Rec. trav. chim. des Pays-Bas **23**, S. 155, 1904.

[2]) Zsigmondy, Zur Erkenntnis der Koll. Jena 1905, S. 83.

[3]) Nach Zsigmondy (S. 124) sind nur die Goldlösungen beständig, deren mittlere Teilchengrösse höchstens 60 $\mu\mu$ beträgt. Bei einer Grösse von 75 $\mu\mu$ beginnen die Teilchen bereits abzusetzen.

[4]) Zsigmondy, Zeitschr. physik. Chem. **56**, S. 65, 1906.

niederschlägt [1]). Bei solchen Prozessen können Amikronen derart sich vergrössern, dass dieselben mit dem Ultramikroskop beobachtet werden können (Submikronen). Je nach der Herstellungsweise können also die Kolloide verschiedene Teilchengrösse besitzen, worauf schon vorher hingewiesen wurde (S. 40).

Auch in Lösungen organischer Kolloide sind Submikronen nachgewiesen worden. Unter diesbezüglichen Arbeiten sei nur eine von GATIN-GRUŽEWSKA und W. BILTZ erwähnt, die mit besonders reinem Glykogen ausgeführt wurde [2]). Es wurde gefunden, dass die wässerige Lösung von Glykogen neben leicht erkennbaren Submikronen auch Amikronen enthält, die zunächst ihre Gegenwart nur durch einen homogenen Lichtkegel kundgeben, aber durch Zugeben von Alkohol zu einzeln nachweisbaren Submikronen zusammen geballt werden.

Innere Reibung. Die Wasserlösungen organischer Kolloide zeichnen sich oft durch ihre grosse Zähigkeit oder Viskosität aus. In strenger wissenschaftlicher Weise wird dies so ausgedrückt, dass die innere Reibung der fraglichen Lösungen gross ist. Es scheint allgemein angenommen zu werden, dass die innere Reibung der Suspensionskolloide der des reinen Lösungsmittels gleich oder jedenfalls von derselben nur wenig verschieden ist. Diese Ansicht ist aus verschiedenen Gründen wahrscheinlich richtig, aber rein experimentell scheint sich dieselbe nur auf einige Versuche zu stützen, die FRIEDLÄNDER mit kolloidem Silber und Kolophoniumsuspensionen ausgeführt hat [3]). Die Konzentrationen der „Lösungen" waren indessen bei diesen Versuchen geringer als dass bestimmte Schlüsse daraus gezogen werden könnten.

Viskosität.

Molekularbewegung. Zuerst wurde von R. BROWN gefunden, dass kleine in Wasser suspendierte Teilchen eine zitternde Bewegung zeigen können, und das Phänomen ist nach seinem Entdecker die BROWNsche Molekularbewegung genannt worden [4]). Das Phänomen ist seitdem von vielen Forschern sowohl bei in Flüssigkeiten suspendierten festen Körpern wie bei kolloid gelösten Substanzen beobachtet worden. Von vielen Seiten wird es auch behauptet, dass die Bewegung durch Elektrolytzusatz aufgehoben wird.

Molekularbewegung.

In bezug auf die Molekularbewegung von kolloidem Gold hat ZSIGMONDY gefunden, dass dieselbe keine Folge von Konzentrationsänderung durch Verdunstung sein kann und auch nicht von der Dauer oder Intensität der Lichtbestrahlung. Kleine Goldpartikelchen bewegen sich viel lebhafter als grosse; doch werden zuweilen auch grosse Teilchen angetroffen, die sich lebhaft bewegen. Die Teilchen scheinen einander etwas zu beeinflussen, indem die Lebhaftigkeit der Bewegung durch Verdünnung der Goldlösung meist etwas abnimmt. Auch alte Goldlösungen (mehrere Monate bis $1^1/_2$ Jahr) können lebhafte Bewegung zeigen.

Die Molekularbewegung ist neuerdings von SVEDBERG einer erneuerten Untersuchung unterworfen worden [5]). Zunächst hat SVEDBERG nachgewiesen, dass die Molekularbewegung von Silberteilchen auch im isoelektrischen Punkt, d. h. für ganz ungeladene Teilchen (S. 47) völlig normal ist. Irgend welche elektrische Ladung kann also nicht für die Molekularbewegung verantwortlich sein. Dann wurde das schon vorher aufgestellte einfache Gesetz experimentell bestätigt, dass die in einer gewissen Zeit zurückgelegte Weglänge der Viskosität des Dispersionsmittels umgekehrt proportional ist. Die BROWNsche Molekularbewegung wird von einigen als eine Äusserung einer allgemeinen Molekularbewegung der Materie angesehen.

Molekularbewegung und Viskosität.

Elektrische Fortführung suspendierter Teilchen. Ein nicht zu schwacher elektrischer Strom besitzt das Vermögen, kleine Flüssigkeitsmengen, die sich in einer Kapillare oder in einem porösen Diaphragma befinden, in Bewegung zu setzen. In einer Flüssigkeit suspendierte Teilchen wandern auch unter dem Einfluss des elektrischen Stromes und zwar je nach der Natur der Flüssigkeit und der Teilchen zur Anode oder Kathode. Diese Erscheinung wird

[1]) ZSIGMONDY u. LOTTERMOSER, Zeitschr. physik. Chem. **56**, 77, S. 1906.

[2]) PFLÜGERs Arch. **105**, S. 115, 1904.

[3]) Zeitschr. physik. Chem. **38**, S. 430, 1901.

[4]) Edinb. Phil. Journ. **5**, S. 358, 1828; **8**. S. 41, 1830.

[5]) Studien z. Lehre von den kolloiden Lösungen. Upsala 1907, S. 128.

Kataphorese genannt. Solche Bewegungen sind auch in kolloiden Lösungen nachgewiesen worden. Nach W. Biltz wandern in dialysierten Wasserlösungen im allgemeinen die kolloiden Metallhydroxyde zur Kathode und die übrigen Kolloide (Metalle, Schwefelmetalle, Säuren) zur Anode[1]). Die Kolloidteilchen sind demnach wahrscheinlich in Wasser elektrisch geladen, infolgedessen die negativ geladenen zur Anode, die positiv geladenen zur Kathode wandern. Dialysierte Eiweisslösungen zeigen keine Kataphorese. Zusatz von Säure oder Alkali erteilt aber dem Eiweiss positive resp. negative Ladung, infolgedessen das Eiweiss in alkalischer Lösung zur Anode, in saurer zur Kathode wandert (Hardy[2]) Pauli[3]).

Kataphorese.

Elektrische Ladung der Teilchen.

Ausfällung der Kolloide.

Die kolloid gelösten Stoffe können auf verschiedene Wege aus ihren Lösungen ausgeschieden werden. Manche kolloide Lösungen sind so unbeständig, dass dieselben nach kurzer oder längerer Zeit ohne jedes Hinzutun ausflocken (z. B. Kieselsäure, Metallhydroxyde). Einige Kolloide scheiden sich beim Erhitzen der Lösungen als flockige Niederschläge aus (gewisse Proteinsubstanzen, vergl. Kap. 3). Andere erstarren beim Abkühlen von heiss konzentrierten Lösungen zu sehr wasserhaltigen, halbfesten Formen, sogenannte Gallerte oder Hydrogele (Leim, Stärke, Agar).

Beim Eintrocknen der Hydrosole bei gewöhnlicher Temperatur bekommt man einen Rückstand, und je nachdem dieser in Wasser wieder löslich ist oder nicht, unterscheidet Zsigmondy zwischen reversiblen und irreversiblen Kolloiden[4]). Nach dieser Definition gehören Stärke, Dextrin, Agar, Gummi, Eiweiss zu den reversiblen Kolloiden, dagegen koll. Kieselsäure, Zinnsäure, koll. Metallhydroxyde und Sulfide, ferner die reinen kolloiden Metalle zu den irreversiblen Kolloiden. Die ersteren sind relativ unempfindlich gegen Elektrolytzusätze, während die letzteren schon durch geringe Elektrolytzusätze ausgeflockt werden und zwar wiederum in irreversibler Form. Diese Einteilung deckt sich ziemlich gut mit der oben (S. 38) gegebenen, indem die reversiblen Kolloide mit den hydrophilen Kolloiden und die irreversiblen mit den Suspensionskolloiden einigermassen zusammenfallen.

Reversible und irreversible Kolloide.

Fällbarkeit durch Elektrolyte.

Elektrolytfällung der Suspensionskolloide. Zunächst ist zu bemerken, dass von jedem fällenden Elektrolyt eine gewisse minimale Konzentration erforderlich ist, damit Ausflockung erfolgt. Beim Vergleichen des fällenden Vermögens verschiedener Elektrolyte wird die Konzentration derjenigen Lösungen, welche eben genügen, um sichtbare Trübung hervorzurufen, in Millimol ($= \frac{1}{1000}$ Grammolekül) pro Liter angegeben.

[1]) Ber. d. d. chem. Gesellsch. **37**, S. 1095, 1904.
[2]) Journ. of Physiol. **24**, S. 288, 1899.
[3]) Hofmeisters Beiträge. **7**, S. 531, 1906.
[4]) Zur Erkenntnis d. Koll. S. 21.

Ferner hat HARDY gefunden, dass anodisch wandernde Kolloide vorwiegend durch die Kationen, kathodisch wandernde Kolloide vorwiegend durch die Anionen der fällenden Elektrolyte ausgeflockt werden[1]). H. SCHULZE stellte fest, dass das fällende Vermögen sehr durch die Wertigkeit der fällenden Ionen bedingt ist, indem die zweiwertigen Ionen viel stärker wirken als die einwertigen und dreiwertige Ionen noch viel wirksamer sind als zweiwertige[2]), welche Regel u. a. auch HARDY bestätigt hat[3]). Die Wertigkeitsregel wird überaus klar durch folgende, von FREUNDLICH ausgeführte Versuche zum Ausdruck gebracht. Die Ziffern geben die schwächste fällende Konzentration in Millimol pro Liter an[4]). Das Hydrosol war As_2S_3 (negativ), und die Wertigkeit der Kationen sollte demnach hauptsächlich für die fällende Wirkung bestimmend sein.

Fällungsvermögen und Wertigkeit.

$\frac{K_2SO_4}{2}$	65,6	$MgCl_2$	0,717
		$MgSO_4$	0,810
KCl	49,5	$CaCl_2$	0,649
KNO_3	50,0	$SrCl_2$	0,635
NaCl	51,0	$BaCl_2$	0,691
LiCl	58,4	$Ba(NO_3)_2$	0,687
$\frac{H_2SO_4}{2}$	30,1	$ZnCl_2$	0,685
		$UO_2(NO_3)_2$	0,642
HCl	30,8		
		$AlCl_3$	0,0932
		$Al(NO_3)_3$	0,0982

Die fällende Wirkung von Anionen auf ein positives Hydrosol ($Fe(OH)_3$) ist aus folgendem Versuch von FREUNDLICH zu ersehen:

KCl	9,03	K_2SO_4	0,204
KNO_3	11,9	Tl_2SO_4	0,219
NaCl	9,25	$MgSO_4$	0,217
$\frac{BaCl_2}{2}$	9,64	$K_2Cr_2O_7$	0,194

Ergänzung der Wertigkeitsregel.

Die Wertigkeitsregel wird von FREUNDLICH dahin ergänzt, dass bei einem negativen Sol H-Ionen, die Ionen der Schwermetalle, sowie organische Kationen bei geringerer Konzentration fällend wirken als andere Kationen; OH-Ionen, sowie organische Anionen wirken den fällenden Eigenschaften der Kationen entgegen. Umgekehrt zeigen bei einem positiven Sol OH-Ionen und organische Anionen kleinere Fällungskonzentrationen als ihrer Wertigkeit entspricht; H-Ionen und organische Kationen wirken den fällenden Eigenschaften der Anionen entgegen.

In der gleichen Weise wie die Suspensionskolloide verhalten sich gewisse schon erwähnte Suspensionen (z. B. Mastix) wie auch andere in Wasser aufgeschlämmte Teilchen. So fand SCHULZE, dass Trübungen von Tonteilchen mit klärenden Zusätzen (Alaun, Kalk) einen volu-

[1]) Zeitschr. physik. Chem. **33**, S. 385, 1900.
[2]) Journ. prakt. Chem. (2), **25**, S. 431, 1882.
[3]) Proc. Roy. Soc. **66**, S. 110, 1899.
[4]) Zeitschr. f. Chem. u. Ind. d. Koll. **1**, S. 323, 1907.

minöseren Bodensatz geben als ohne solche [1]). SCHLOESSING fand, dass Tontrübungen, welche sonst monatelang nicht sedimentierten, durch minimale Mengen von Kalk oder Magnesia in 24—48 Stunden gefällt wurden [2]). Derselbe wies auch auf die wesentliche Rolle hin, welche die Salze des Meereswassers bei der Sedimentation des einfliessenden, getrübten Flusswassers spielen muss (Deltabildung). Einfluss von Elektrolyten auf Suspensionen.

Mit Rücksicht auf die eben erwähnten Verhältnisse, unter welchen die Suspensionskolloide durch Elektrolyte ausgefällt werden, ist das gegenseitige Fällungsvermögen von Suspensionskolloiden von erheblichem Interesse. Nach dem schon Gesagten können die Kolloide als Träger von Elektrizität betrachtet werden, und es hat sich herausgestellt, dass entgegengesetzt geladene Kolloide einander ausfällen können. Diese Regel wurde zuerst von LINDER und PICTON aufgestellt [3]) und ist seitdem von vielen Forschern bestätigt worden. Besonders hat W. BILTZ systematische Untersuchungen hierüber angestellt, wobei auch konstatiert wurde, dass gleichartig geladene Kolloide sich nicht ausfällen [4]). Zur gegenseitigen völligen Ausfällung elektrisch entgegengesetzt geladener Kolloide ist die Innehaltung bestimmter Mengenverhältnisse nötig. Bei der Einwirkung zweier entgegengesetzt geladener Kolloide in wechselnden Mengenverhältnissen ist ein Optimum der Fällungswirkung zu bemerken; bei Überschreiten der günstigen Fällungsbedingungen nach beiden Richtungen hin findet überhaupt keine Fällung statt. Ausfällung entgegengesetzt geladener Kolloide.

In Analogie mit dem gegenseitigen Fällungsvermögen von Kolloiden nimmt W. BILTZ an, dass das besonders grosse Vermögen der meisten Schwermetallsalze Kolloide auszufällen an den hydrolytisch abgespaltenen und kolloid aufgelösten Metallhydroxyden liegt.

Schutzkolloide. Gewisse hydrophile Kolloide, welche nach dem bereits gesagten nur schwer durch Elektrolyte fällbar sind, besitzen das Vermögen Suspensionskolloide gegen die fällende Wirkung der Elektrolyte zu schützen. Zunächst haben E. v. MEYER und LOTTERMOSER bei Silberhydrosol gefunden, dass die Gegenwart von Eiweissubstanzen die Ausflockung durch Elektrolyte hindert [5]). Dann hat ZSIGMONDY die relative Wirkung der schützenden Kolloide untersucht und dabei beträchtliche Unterschiede gefunden [6]). Diejenige Anzahl von Milligramm Kolloid, welche eben nicht mehr ausreichte, um 10 ccm einer für den Zweck hergestellen Goldlösung (0,0053—0,0058%) gegen die Wirkung von 1. ccm 10% NaCl-Lösung zu schützen, wurde als Goldzahl des betreffenden Kolloids bezeichnet. Am besten schützt Leim; dann kommen an die Reihe Hausenblase, Kasein, Eieralbumin, Gummiarabikum, Karagheen Dextrin, Stärke. In der gleichen Weise werden auch kolloide Sulfide (As_2S_3, Sb_2S_3, CdS) gegen Elektrolyteinflüsse geschützt, wie A. MÜLLER und ARTMANN gezeigt haben [7]). Schutzwert verschieden.

[1]) Ann. Phys. (2), **129**, S. 366, 1866.
[2]) Compt. rend. **70**, S. 1345, 1870.
[3]) Journ. chem. Soc. **71**, S. 572, 1897.
[4]) Ber. d. d. chem. Gesellsch. **37**, S. 1095, 1904.
[5]) Journ. prakt. Chem. (2), **56**, S. 241, 1897.
[6]) Zeitschr. analyt. Chem. **40**, S. 697, 1901.
[7]) Österr. Chem. Ztg. **7**, S. 149, 1904.

Auch anorganische Kolloide können als Schutzkolloide dienen. So wies W. Biltz nach, dass Zirkoniumhydroxyd Gold besser zu schützen vermag als sogar Leim[1]).

Schutzkolloide und Reversibilität.

Durch Zusatz von organischen Schutzkolloiden kann die sonst irreversibel verlaufende Eintrocknung von anorganischen Kolloiden reversibel geleitet werden, indem der trockene Rückstand sich wieder in Wasser löst. Hierauf beruht die Anwendung der Schutzwirkung zur Herstellung haltbarer anorganischer Hydrosole, die sich in zahlreichen Fällen bewährt hat.

Schutzkolloide und Filtrierbarkeit.

Nach Bechhold wird auch die Filtrierbarkeit von Suspensionskolloiden durch Kollodiumfiltra beim Zugeben von organischen Kolloiden erhöht[2]). Auch dürfte es allgemein bekannt sein, dass gewisse pulverförmige Substanzen (z. B. Kohle) in Gegenwart von Eiweissstoffen leichter durch ein Filter passieren als ohne Eiweiss.

Die Wirkung der Schutzkolloide wird gewöhnlich nach einer Theorie von Quincke auf die gegenseitigen Oberflächenspannungen der beteiligten Stoffe zurückgeführt[3]) und der Prozess gehört nach dieser Theorie zu den später zu erörternden Adsorptionserscheinungen. Nach der Theorie breitet sich unter gewissen Bedingungen das Schutzkolloid wie eine Hülle um die zu schützenden Teilchen aus. Hierdurch nimmt das Ganze die Eigenschaften des Schutzkolloids an und wird infolgedessen ebensowenig wie das Schutzkolloid durch Elektrolyte gefällt; beim Filtrieren wirkt das Schutzkolloid gewissermassen wie ein Schmiermittel.

Kolloidumhüllung.

Diese Theorie der Kolloidumhüllung hat neuerdings eine gewisse Stütze in Versuchen von Michaelis und Pincussohn erhalten. Diese Forscher fanden nämlich, dass wenn Suspensionen von Indophenol und Mastix miteinander vermischt werden, die ultramikroskopisch wahrnehmbaren Teilchen in Zahl abnehmen; nach dem Mischen kommen die physikalischen Eigenschaften des Indophenols (Pseudofluoreszens, positive Kataphorese) nicht mehr zum Vorschein[4]).

Elektrolytfällung der hydrophilen Kolloide. Die Salze der Alkalien fällen nach dem Gesagten die Suspensionskolloide schon bei schwacher Konzentration. Gegen die organischen Kolloide verhalten sich aber die Alkalisalze ganz verschieden. Zum Teil mag wohl dies darin seinen Grund haben, dass die hydrophilen Kolloide viel weniger als die Suspensionskolloide eine bestimmte elektrische Ladung besitzen. Verliert doch das Eiweiss durch Dialysieren allmählich das Vermögen durch den elektrischen Strom überhaupt beeinflusst zu werden. Indessen werden auch die hydrophilen Kolloide vielfach durch Alkalisalze aus ihren Lösungen gefällt. Aber dafür sind erstens meist beträchtliche Konzentrationen erforderlich und zweitens sind die Niederschläge der hydrophilen Kolloide wieder in Wasser löslich (reversibel) in Gegensatz zu denjenigen der Suspensionskolloide. In bezug auf die Fähigkeit verschiedener

Hydrophile Kolloide werden reversibel gefällt.

[1]) Ber. d. d. chem. Gesellsch. **35**, S. 4431, 1902.

[2]) Zeitschr. physik. Chem. **60**, S. 301, 1907.

[3]) Ann. Phys. (3), **35**, S. 580, 1888.

[4]) Biochem. Zeitschr. **2**, S. 251, 1907.

Alkalisalze fällend zu wirken sind gewisse Gesetzmässigkeiten aufgefunden worden, die sich aber keiner allgemeinen Regel unterordnen lassen.

Durch Vergleichen der eben fällenden Konzentrationen verschiedener Salze, wobei einerseits dasselbe Anion mit verschiedenen Kationen, andererseits das gleiche Kation mit wechselnden Anionen geprüft wurde, hat PAULI die Kationen und Anionen in folgenden Reihenfolgen steigendes Fällungsvermögens ordnen können:

$$CNS < I < Br < NO_3 < Cl < OCO\,CH_3 < HPO_4 < SO_4$$
$$NH_4 < K < Na < Li.$$

Das bei den Versuchen benutzte Eiweiss war Eierklar. Nach PAULI wirken einige Ionen fällend, andere lösend. Die Wirkung eines Salzes entspricht der algebraischen Summe der Wirkungen der Ionen [1]). Die Versuche PAULIS, das Fällungsvermögen der Salze in Zusammenhang mit deren Einwirkung auf die Koagulationstemperatur zu bringen, haben zu keinen einfachen Beziehungen geführt [2]).

Relatives Fällungsvermögen der Ionen.

Indessen hat SPIRO darauf hingewiesen, dass die Art des Eiweissstoffes, sowie dessen Konzentration für die Fällungswirkung von Belang sind [3]), und neuerdings gibt HÖBER an, dass die Stufenfolgen: $I < Br < Cl < SO_4$ und $Li < Na < K < Rb < Cs$ bei alkalischer Reaktion gültig sind, dass aber die Reihenfolgen bei saurer Reaktion umgekehrt lauten. [4]) Bei annähernd neutraler Reaktion kommen gelegentlich unregelmässige Ionenreihen vor, welche als Übergangsreihen zwischen den eben genannten Endreihen aufzufassen sind. Dass die Reaktion für die Fällbarkeit des Eiweisses von grösster Bedeutung sein muss, scheint eigentlich von vornherein wahrscheinlich in Anbetracht der Tatsache, dass das Eiweiss erst durch Zusatz von Säure oder Alkali eine entschiedene elektrische Ladung annimmt [5]) (S. 43).

Dialysiertes Eiweiss.

Bemerkenswert ist, dass nach PAULI dialysiertes Eiweiss, das also keine elektrische Ladung besass, durch Salze von Zn, Cu, Hg, Fe, Pb nicht zur Fällung gebracht werden konnte, während dasselbe Eiweiss in nicht dialysierter Form mit denselben Mitteln mächtige Niederschläge ergab [6]). PAULI nimmt an, dass das native Eiweiss des Organismus infolge der von der Gewebsflüssigkeit stammenden OH-Ionen eine negative Ladung besitzt. In bezug auf die Fällbarkeit durch Schwermetallsalze scheinen sich die hydrophilen Kolloide nicht wesentlich von den Suspensionskolloiden zu unterscheiden [7]).

Theorien der Fällungserscheinungen.

Zum mindesten für die Suspensionskolloide dürfte es wohl ausser Zweifel gestellt sein, dass dieselben einerseits durch Ionengattungen, die eine elektrische Ladung tragen, welche der der Kolloidteilchen entgegengesetzt ist, andererseits durch andere Kolloide entgegengesetztes Ladungssinnes ausgeflockt werden. Dieser Tatsache trägt die Theorie von HARDY Rechnung, nach welcher die Ausflockung ein Neutralisationsvorgang ist, bei welchem die Ladung des Kolloids eben neutralisiert wird und das Kolloid deswegen ausfällt [8]). Das Gemisch, welches bei der Fällung entsteht, hat sich nämlich als elektrisch neutral (isoelektrisch) erwiesen, indem die gefällten Teilchen keine Kataphorese zeigen. In dieser Weise wird es auch leicht verständlich, dass mehrwertige Ionen stärker fällend wirken als einwertige, da die elektrische Ladung von z. B. dreiwertigen Ionen 3 mal so gross ist wie die der einwertigen. Sonst könnte auch das grössere

Hardys Theorie.

[1]) HOFMEISTERS Beiträge. **3**, S. 225, 1902.
[2]) PFLÜGERS Arch. **78**, S. 315, 1899.
[3]) HOFMEISTERS Beiträge **4**, S. 300, 1903.
[4]) Ebenda. **11**, S. 35, 1908.
[5]) Ebenda. **7**, S. 531, 1906.
[6]) Ebenda. S. 541.
[7]) Ebenda. **6**, S. 233, 1905.
[8]) Zeitschr. physik. Chem. **33**, S. 385, 1900.

Fällungsvermögen mehrwertiger Ionen auf die grössere hydrolytische Spaltung der Salze zurückgeführt werden (S. 45).

Bredigs Ergänzung der Hardyschen Theorie.

Den Mechanismus der in der Hardyschen Theorie angenommenen Ausfällung der isoelektrischen Lösung erklärt Bredig folgendermassen[1]). An der Grenze zwischen suspendierten Teilchen und Lösungsmittel herrscht eine gewisse Oberflächenspannung, welche bestrebt ist, die gesamte Berührungsfläche zwischen den zwei Medien zu verkleinern, was dadurch geschehen kann, dass kleine Teilchen sich zu grösseren vereinigen, wodurch andererseits Ausflockung herbeigeführt wird. Der Oberflächenspannung entgegen wirkt die elektrische Ladung der Teilchen, infolge welcher gleichsinnig geladene Teilchen einander abstossen. Wird die elektrische Ladung aufgehoben, was im isoelektrischen Punkt geschieht, erreicht die Oberflächenspannung ihren grössten Wert und die Ausflockung kann stattfinden.

Die Richtigkeit der Behauptung Hardys, dass Ausflockung eben in der isoelektrischen Flüssigkeit erfolgt, wird von Billitzer auf Grund besonderer Versuche bestritten. Billitzer nimmt an, dass die Ionen eine viel grössere Ladung besitzen als die Kolloidteilchen. Ein Ion wird also entgegengesezt geladene Kolloidteilchen um sich ansammeln, und während dieses Neutralisationsprozesses kann es eintreffen, dass der ganze Komplex eine solche Grösse erreicht, dass er sichtbar wird und infolge der Schwerkraft ausfällt.

Billitzers Theorie.

Im allgemeinen lässt sich sagen, dass die Stabilität eines Kolloids um so grösser ist, je kleiner cet. par. seine Teilchen sind; denn die Wahrscheinlichkeit, dass eine für die Ausflockung genügende Zahl von Teilchen zusammengeführt werden kann, ist dann geringer. Bei gleicher Teilchengrösse wird die Stabilität eines Kolloids von der Grösse der Ladung abhängen, welche die Teilchen tragen. Allzu schwach und sehr stark geladene Kolloide werden relativ am stabilsten sein; die ersten wegen der grossen Zahl, die ein Ion um sich sammeln muss, damit Ausflockung folgt, die zweiten weil die für das Neutralisieren nötige Zahl von Teilchen vielleicht so gering ist, dass die für Ausflockung nötige Grösse des Komplexes nicht erreicht wird[2]).

Mit der Theorie von Billitzer stimmt der Befund von Linder und Picton gut überein, nach welchem, wenn koll. As_2S_3 mit $BaCl_2$ gefällt wird, die Lösung eine saure Reaktion annimmt und eine kleine Menge Baryum im Niederschlage bleibt[3]). Diese Baryummenge lässt sich nicht durch Waschen mit Wasser entfernen, kann aber durch Waschen mit einer Lösung eines anderen Salzes durch das entsprechende Kation ersetzt werden. Nach Billitzer besteht auch bei der gegenseitigen Ausfällung von Kolloiden ein von den elektrischen Ladungen abhängiges Mengenverhältnis[4]) (siehe auch S. 45).

Die Tatsache, dass die Fällung von Kolloiden eine Äusserung von Vorgängen ist, die in einem heterogenen Medium vor sich gehen, macht das Verständnis derselben besonders schwierig. Wenn, wie nunmehr wohl allgemein angenommen wird, die Kolloidlösungen als in einer homogenen Flüssigkeit auf

---

[1]) Anorganische Fermente. 1901, S. 15.

[2]) Zeitschr. physik. Chem. **45**, S. 327, 1904; **51**, S. 129, 1905.

[3]) Journ. chem. Soc. **67**, S. 63, 1895.

[4]) Zeitschr. physik. Chem. **51**, S. 141, 1905.

geschlemmte feste oder flüssige Teilchen aufzufassen sind, finden sich in der „Lösung" mindestens zwei räumlich gegen einander abgegrenzte Bestandteile: die Kolloidteilchen und das Lösungsmittel. Dies wird in der Weise ausgedruckt: das System enthält zwei Phasen. Das Lösungsmittel wird oft richtiger als Dispersionsmittel bezeichnet und die Kolloidteilchen als disperse Phase. Wird einem solchen System eine neue Substanz zugesetzt, so hängen die darauf folgenden Reaktionen wesentlich von der Verteilung der neuen Substanz zwischen den zwei Phasen ab. In bezug auf die mögliche Verteilung seien zwei Fälle hervorgehoben: Heterogene Systeme.

1. Einmal könnte der Prozess so vor sich gehen wie ein löslicher Stoff auf zwei Lösungsmittel sich verteilt. Wenn eine Substanz zugleich mit zwei Lösungsmitteln in Berührung gebracht wird, so verteilt sich dieselbe so, dass das Verhältnis zwischen deren Konzentration in den zwei Lösungsmitteln dasselbe bleibt unabhängig von der Gesamtmenge der aufgelösten Substanz. Wird die Menge Substanz in je 100 ccm der beiden Lösungen 1 und 2 mit c_1 und c_2 bezeichnet, ergibt sich also $\frac{c_1}{c_2} = k$, wo k eine Konstante bedeutet[1]). Das erste Beispiel, wo dieses Gesetz als gültig nachgewiesen wurde, war die Verteilung von Bernsteinsäure zwischen Wasser und Äther (Berthelot und Jungfleisch[2]). Dasselbe Gesetz hat sich auch für die Verteilung eines Gases zwischen einer gasförmigen und einer flüssigen Phase, d. h. für die Absorption eines Gases in einer Flüssigkeit bewährt (Henrys Absorptionsgesetz). Bedingung für die Gültigkeit des Gesetzes ist, dass die Temperatur bei Versuchen mit verschiedenen Substanzmengen dieselbe bleibt, sowie dass die Substanz in den zwei Phasen die gleiche Molekulargrösse besitzt. Gesetz der Verteilung zwischen Lösungsmitteln. Absorption.

2. In solchen Fällen, wo fein verteilte feste Stoffe gelöste Substanzen oder Gase aufnehmen, ist die Verteilung meistens nicht von der Gesamtmenge der gelösten Substanz oder des Gases unabhängig. Handelt es sich z. B. um die Aufnahme einer gelösten Substanz durch einen in der Lösung befindlichen, fein verteilten, festen Stoff, so wird aus einer verdünnten Lösung prozentisch mehr aufgenommen als aus einer konzentrierteren. Bei steigender Konzentration nimmt der aufgenommene Bruchteil kontinuierlich ab, so dass die absolute aufgenommene Menge sich einem Maximum nähert, das der grössten Aufnahmefähigkeit des festen Stoffes entspricht. Dies wird durch die Formel $\frac{c_1^n}{c_2} = k$ ausgedrückt, wo c_1 und c_2 die Konzentration auf dem festen Stoff und in der Lösung bedeuten; n und k sind Konstanten und zwar ist n immer > 1. (Wäre $n = 1$, würde diese Formel die Form $\frac{c_1}{c_2} = k$ annehmen, und es würde sich um Adsorption.

[1]) Nernst, Zeitschr. physik. Chem. **8**, S. 110, 1891.

[2]) Ann. chim. phys. (4), **26**, S. 396, 1872.

eine sogenannte feste Lösung handeln.) Der hier abgehandelte Prozess wird Adsorption genannt[1]).

Appleyard und Walker haben die Aufnahme von organischen Säuren aus wässerigen und alkoholischen Lösungen durch Seide studiert; die Verteilung konnte durch die obige Formel für Adsorption wiedergegeben werden[2]). Neuerdings hat Freundlich die Aufnahme von Kristalloiden durch Kohle einer eingehenden Prüfung unterworfen[3]). Es stellte sich heraus, dass das Gleichgewicht rasch von beiden Seiten sich erreichen lässt, d. h. dass der Prozess leicht reversibel ist. Die oben gegebene Formel wurde ausreichend genau gefunden für den Fall, dass nur die Gesamtmenge des gelösten (zu adsorbierenden) Stoffes variiert wurde. Die Reihenfolge, in welcher die organischen Säuren nach Appleyard und Walker durch Seide adsorbiert wurden, ist praktisch die gleiche wie bei der Kohle. Der Temperatureinfluss ist gering.

Adsorption von Kristalloiden durch Seide und Kohle.

Nach Küster ist die Verbindung zwischen Stärke und Jod als eine Adsorptionsverbindung zu betrachten[4]), und Biltz findet für die Verteilung von As_2O_3 zwischen Eisenhydroxyd (1) und Wasser (2) die Formel $\frac{c^5_1}{c_2} = 0.631$[5]).

Die theoretische Grundlage der Adsorptionserscheinungen ist nicht besonders klar. Meistens wird die Adsorption mit Benetzungs- und Oberflächenerscheinungen in Zusammenhang gestellt. An der Berührungsfläche zwischen einem festen Körper und einer Flüssigkeit besteht eine Oberflächenspannung, welche als positiv anzusehen ist, d. h. dieselbe strebt die Berührungsfläche zu vermindern. Die dadurch bedingte Oberflächenenergie strebt als potentielle Energie einem Minimum zu. Da dieselbe das Produkt aus Oberflächengrösse und -spannung ist, und erstere sich nicht ändern kann, wird die Oberflächenenergie sich nur durch Reduktion der Spannung vermindern können. Wird daher die Spannung mit steigender Konzentration einer in der Flüssigkeit aufgelösten Substanz vermindert, so wird diese Substanz bestrebt sein, sich an der Oberfläche in grösserer Konzentration anzusammeln als in anderen Teilen der Flüssigkeit, (Ostwald[6]), Freundlich[7])). Nun weiss man aber von der Oberflächenspannung fest-flüssig nur so viel, dass dieselbe positiv ist aber sonst grosse Unterschiede aufweisen kann (Ostwald[8]), Hulett[9])). Nach dieser Theorie würde also die Tatsache, dass gewisse feste Substanzen das Vermögen besitzen, gelöste Stoffe

Theoretisches über die Adsorption.

[1]) Es mag bemerkt werden, dass in der älteren Literatur oft kein Unterschied zwischen Absorption und Adsorption gemacht wird, in welchem Falle beide Prozesse unter dem Namen Absorption zusammengefasst werden.

[2]) Journ. chem. Soc. **69**, S. 1334, 1896.

[3]) Über die Adsorption in Lösungen. Leipzig 1906.

[4]) Ann. d. Chem. u. Pharm. **283**, S. 360, 1894.

[5]) Ber. d. d. chem. Gesellsch. **37**, S. 3138, 1904.

[6]) Lehrb. d. allg. Chem. 2. Aufl., 2. Bd., 3. Teil, S. 237, 1906.

[7]) Über Ads. in Lös. S. 50—51.

[8]) Zeitschr. physik. Chem. **34**, S. 495, 1900.

[9]) Ebenda. **37**, S. 385, 1901.

zu adsorbieren, daran liegen, dass die adsorbierten Stoffe die Oberflächenspannung fest-flüssig erniedrigen und zwar um so mehr in je grösserer Konzentration sie vorkommen. Dass besonders Kohle und kolloide Substanzen adsorbierende Stoffe sind, liegt daran, dass sie wegen ihrer feinen Verteilung oder porösen Beschaffenheit eine besonders grosse Oberfläche besitzen, woraus cet. par. eine grosse Oberflächenenergie erfolgen muss.

Dass Eiweisskörper bei der Ausfällung mit Begierde andere Stoffe mitreissen, ist wohl bekannt; auch anorganische Hydrogele nehmen mit grosser Energie gelöste Stoffe auf. Die von VAN BEMMELEN für die letzteren Vorgänge erhaltenen Kurven lassen eine weitgehende Analogie mit den für Adsorptionsverbindungen charakteristischen Kurven erkennen [1]). Nur gelegentlich kommt es vor, dass die aufgenommene Substanz das Hydrogel homogen durchdringt, in welchem Falle $\frac{c_1}{c_2} = k$, und eine Art von fester Lösung vorliegen würde. In der Weise wird z. B. KCl durch kolloide Kieselsäure aufgenommen [2]). In gewissen Fällen bilden sich unzweifelhaft chemische Verbindungen mit ganz bestimmten Verhältnissen [3]). Adsorption durch Hydrogele.

Auch die Fällung von Kolloiden durch Elektrolyte wird neuerdings vom Standpunkte der Adsorptionshypothese diskutiert (FREUNDLICH [4])). Dabei kommt für das Fällungsvermögen eines Elektrolyts einerseits die elektrische Ladung der fällenden Ionen in Betracht, andererseits auch das Vermögen des zu fällenden Kolloids dieselben zu adsorbieren. Nach MOORE und ROAF sollen die Salze der roten Blutkörperchen als Adsorptionsverbindungen (Adsorbate) durch die Eiweisskörper zurückgehalten werden [5]). Adsorption und Fällungserscheinungen.

Bisher war nur von der Adsorption von Kristalloiden die Rede. Indessen werden auch Kolloide durch feste Substanzen oder durch andere Kolloide aufgenommen. Doch sind in solchen Fällen die Verhältnisse verwickelter als bei den schon erwähnten Adsorptionserscheinungen, indem die gebildeten Verbindungen in besonders vielen Fällen irreversibel sind oder allmählich irreversibel werden. Dass Kohle kolloide, färbende Substanzen aufnimmt, ist wohl bekannt, und für die Kombination gelöster Kolloide mit festen Kolloiden finden sich zahlreiche Beispiele in der Technik. So hat BILTZ nachweisen können, dass viele Färbungsprozesse als Adsorptionserscheinungen aufzufassen sind [6]) und später haben FREUNDLICH und LOSEV die Adsorption von basischen und sauren Farbstoffen einerseits durch Kohle andererseits durch Fasern (Wolle, Seide, Baumwolle) gemessen und die Übereinstimmung beider Vorgänge nachweisen Adsorption und Färbung.

[1]) Zeitschr. anorg. Chem. **23**, S. 111, 321, 1900.
[2]) SCHMIDT, Zeitschr. physik. Chem. **15**, 56, 1894.
[3]) v. BEMMELEN, Journ. prakt. Chem. (2), **23**, 324 u. 379, 1880.
[4]) Zeitschr. f. Chem. u. Ind. d. Koll. **1**, S. 321, 1907.
[5]) Bioch. Journ. **3**, 55, 1908.
[6]) Ber. d. d. chem. Gesellsch. **37**, S. 1766, 1904; **38**, S. 2963, 2973, 4143, 1905.

können[1]). Bei den basischen Farbstoffen, welche als Salze verwendet werden, tritt eine Spaltung ein in Farbstoffbase, die von Fasern wie von Kohle aufgenommen wird, und Säure, die quantitativ zurückbleibt. Dies erinnert sehr an der Spaltung, welche der fällende Elektroly tbeim Ausfallen von Suspensionskolloiden erfährt (S. 48).

Die Gerbung soll auch durch Adsorptionsvorgänge vollbracht werden, insofern als die gehörig präparierte Haut den Gerbstoff adsorbiert.[2]).

Adsorption von Kolloiden durch feste Stoffe.

Auf Adsorptionsprozesse ist ferner zurückzuführen die Ausfällung von Eiweiss auf zugesetzte fein pulverisierte feste Stoffe (Kohle, Kaolin[3])) oder in der Flüssigkeit ausgefällte, suspendierte Stoffe (Mastix[4])). Als Oberflächenwirkung ist wohl auch die Ausfällung von Eiweiss aufzufassen, welche beim Schütteln von Eiweisslösungen mit Flüssigkeiten, die nicht im Wasser löslich sind, zustande kommt (Ramsden[5])).

Nachweis von Adsorption durch Filtrieren.

Bechhold hat bei seinen schon erwähnten Versuchen über die Filtration von Kolloiden Verhältnisse beobachtet, die er als Adsorptionserscheinungen deutet. Unter Umständen kann nämlich ein Kolloid ein anderes Kolloid am Filtrieren hindern. Ein Filter, das für kolloidales As_2S_3 durchgängig war aber kolloidales Berlinerblau zurückhielt, lies eine klare Mischung von beiden nicht durch. Die Teilchen von As_2S_3 waren durch die Teilchen von Berlinerblau adsorbiert worden und konnten deswegen das Filter nicht passieren[6]).

Besonders mit Rücksicht auf die Ausfällung von hydrophilen Kolloiden mag noch eine andere Theorie erwähnt werden, die von Spiro herrührt[7]). Nach dieser Theorie beruht die Ausfällung auf der Verteilung des Kolloids zwischen zwei Phasen, von denen die eine viel Wasser und Salz und wenig Kolloid enthält, die andere viel Kolloid aber weniger Wasser und Salz.

Über Gele. Von Gelen (S. 37) oder Gallerten war schon öfters die Rede. Nur gewisse Kolloide können in Form von Gelen auftreten. Einige Gele entstehen in hinlänglich konzentrierten Lösungen spontan (Kieselsäure, gewisse Metallhydroxyden) und diese lösen sich nicht wieder in Wasser auf. Andere Gele, wie die von Leim und Agar, entstehen durch Abkühlen von heissen, konzentrierten Lösungen und sind wieder in Wasser löslich.

Gelbildung als Entmischungsvorgang.

Nach Hardy ist die Gelbildung des Leims als ein Entmischungsvorgang zu betrachten, wobei eine Scheidung in zwei Flüssigkeiten erfolgt, von denen die eine im weiteren Verlauf erstarrt[8]). Die zwei Phasen sind nur mikroskopisch von einander unterscheidbar, und die chemische Prüfung der Theorie scheitert an dem Umstand, dass die zwei Phasen nicht jede für sich analysiert werden können.

[1]) Zeitschr. physik. Chem. **59**, S. 284, 1907.
[2]) Siehe hierüber Zeitschr. f. Chem. u. Ind. d. Koll. **2**, S. 257, 1908.
[3]) Bioch. Zeitschr. **5**, S. 365, 1907.
[4]) Ebenda. **2**, S. 219, 1906; **3**, S. 109, 1906.
[5]) Zeitschr. physik. Chem. **47**, S. 343, 1904.
[6]) Ebenda. **60**, S. 299, 1907.
[7]) Hofmeisters Beiträge. **4**, S. 300, 1903.
[8]) Zeitschr. physik. Chem. **33**, S. 326, 1900.

Wenn Gele durch Erhitzen oder in anderer Weise möglichst von Wasser befreit sind, zeigen dieselben gegen Wasser ein besonderes Aufnahmevermögen, welches durch verschiedene Prozesse bedingt sein mag, die aber unter dem gemeinsamen Begriff der Quellung zusammengefasst werden. Die Ansichten über die Quellung sind sehr unklar. Einerseits spielen dabei Oberflächenerscheinungen eine Rolle. Nach VAN BEMMELEN ist das Wasser nicht chemisch nach bestimmten Proportionen gebunden, sondern dessen Menge ändert sich kontinuierlich mit der Temperatur und dem Dampfdruck [1]). Andererseits steht die Quellung zu dem osmotischen Drucke in naher Beziehung, was sofort einleuchtet, wenn man den osmotischen Druck einer Substanz als deren Wasseranziehungsvermögen definiert. Besonders dürfte wohl der Zusammenhang zwischen Quellung und osmotischem Druck in solchen Fällen ein enger sein, wo die Substanz sich schliesslich in Wasser auflöst. Quellung.

Wird ein Hydrogel anstatt in reines Wasser in eine Salzlösung gebracht, so erfahren die Quellungserscheinungen wesentliche Veränderungen. Diese sind zuerst von HOFMEISTER unter Benutzung von Leimplatten studiert worden [2]). Der Prozess ist ein ziemlich verwickelter, da einerseits Salz und andererseits Wasser durch die Leimplatte aufgenommen werden, und die Aufnahme von Wasser durch die aufgenommene Salzmenge beeinflusst wird. Zunächst wurde gefunden, dass wenn Leimplatten mit Lösungen steigender Konzentration desselben Salzes behandelt werden, die Aufnahme von Salz anfangs mit der Salzkonzentration wächst, dann verlangsamt sie sich schnell und strebt einem Maximum zu, um dann annähernd stationär zu bleiben. So lange die Salzaufnahme steigt, wächst auch die Menge des in den Leim eintretenden Wassers; mit dem Aufhören des Salzeintrittes fällt sie. Ferner wurde gefunden, dass das Maximum von Salzaufnahme für Sulfate, Tartrate und Zitrate bei viel niedrigerer mol. Konzentration erreicht wurde als für die Chloride, Nitrate und Bromide. Daraus folgt, dass innerhalb gewisser Konzentrationsgrenzen die Sulfate, Tartrate und Zitrate hemmend, die Chloride, Nitrate und Bromide begünstigend auf die Quellung einwirken. Quellung in Salzlösungen.

Ferner hat PAULI den Einfluss von Salzlösungen auf den Erstarr- und Schmelzpunkt von Gelatine untersucht [3]). Ordnet man die Salze nach ihrer steigenden Fähigkeit, den Erstarrpunkt von Leimgallerte zu erniedrigen, so gelangt man zu der Reihe Sulfat, Zitrat, Tartrat, Azetat, (Wasser), Chlorid, Chlorat, Nitrat, Bromid, Jodid, also im grossen zu der gleichen Reihenfolge wie HOFMEISTER. Einfluss von Salze auf den Erstarrpunkt.

Einen ganz besonderen Einfluss auf Leim üben Säuren und Alkalien aus, indem beide in sehr verdünnten Lösungen die Quellung mächtig begünstigen (SPIRO [4]), WO. OSTWALD [5]). Bemerkenswert ist, dass nach den schon erwähnten Einfluss von Alkalien und Säuren auf die Quellung.

[1]) Zeitschr. anorg. Chem. **13**, S. 233, 1896; **20**, S. 185, 1899.
[2]) Arch. f. exp. Pathol. u. Pharm. **28**, S. 210, 1891.
[3]) PFLÜGERS Arch. **71**, S. 333, 1898.
[4]) HOFMEISTERS Beiträge, **5**, S. 276, 1904.
[5]) PFLÜGERS Arch. **108**, S. 563, 1905.

Untersuchungen von Lillie über die osmotische Spannung von Leimlösungen diese durch Zugabe von Säuren und Alkalien erhöht wurde (S. 40).

III. Über Katalyse.

Wenn zwei Körper, die chemisch aufeinander einzuwirken imstande sind, in Berührung mit einander gebracht werden, so verläuft die Reaktion in gewissen Fällen so schnell, dass sich dieselbe der Messung entzieht; in anderen Fällen kann man durch geeignete Mittel beobachten, wie die Reaktion allmählich fortschreitet. Wenn Rohrzucker durch eine schwache Säure invertiert wird, kann die Abnahme des Drehungsvermögens der Lösung mit dem Polariskop verfolgt werden, und wenn ein Ester durch Alkali zerlegt wird, kann die Menge des noch frei gebliebenen Alkalis durch Titration ermittelt werden. Die Menge Substanz gemessen in Gram-Moleküle pro Liter (Mole), welche sich in der Zeiteinheit umsetzt, wird die Reaktionsgeschwindigkeit des Systems genannt. Nun besagt das zuerst von Guldberg und Waage ausgesprochene sogenannte Massenwirkungsgesetz, dass die Reaktionsgeschwindigkeit in jedem Augenblicke der mol. Konzentration der reagierenden Stoffe proportional ist. Eine Mischung von Alkohol und Essigsäure setzt sich, besonders bei Gegenwart von etwas Mineralsäure, zu Essigäther und Wasser um. Werden die mol. Konzentrationen des Alkohols und der Säure mit C_A und C_S bezeichnet, so ist nach dem Massenwirkungsgesetz die Reaktionsgeschwindigkeit $v_1 = k_1 . C_A . C_S$, wo k_1 eine von den Mengen der reagierenden Substanzen unabhängige Konstante bedeutet und die Zeiteinheit so kurz gewählt ist, dass die Konzentrationen als konstant betrachtet werden können. Diese Reaktion ist aber, wie viele andere, reversibel, d. h. es gehen gleichzeitig zweierlei Reaktionen vor sich, indem einerseits Alkohol und Essigsäure sich zu Essigäther und Wasser umsetzen und andererseits aus Essigäther und Wasser Alkohol und Essigsäure zurückgebildet werden. Dies wird folgendermassen ausgedrückt:

Reaktionsgeschwindigkeit.

Reversible Reaktionen.

$$C_2H_5 . OH + HO . CO . CH_3 \rightleftarrows C_2H_5 . O . CO . CH_3 + H_2O.$$

Oben wurde die Geschwindigkeit der Reaktion, wenn dieselbe von links nach rechts verläuft, mit v_1 bezeichnet. Wird die Geschwindigkeit der umgekehrten Reaktion mit v_2 und die mol. Konzentrationen von Essigäther und Wasser mit C_E und C_W bezeichnet, so erhalten wir $v_2 = k_2 . C_E . C_W$. Zu Anfang, wenn sowohl C_E wie $C_W = 0$ sind, wird die Geschwindigkeit der Esterbildung durch die Formel $v_1 = k_1 . C_A . C_S$ wiedergegeben; nachher wird dieselbe durch die Differenz $v_1 - v_2$ oder $k_1 . C_A . C_S - k_2 . C_E . C_W$ ausgedrückt. Wenn $k_1 . C_A . C_S = k_2 . C_E . C_W$ geworden ist, ist die Geschwindigkeit der beiden Reaktionen die gleiche; es findet dann keine messbare Umsetzung statt und das System befindet sich im Gleichgewicht. Der Gleichgewichtszustand wird derselbe, gleichgültig von welcher Seite man ausgeht, ob von Alkohol + Essigsäure oder von den entsprechenden Mengen Essigäther + Wasser. Beim Gleichgewicht ist also

Gleichgewicht.

$$k_1 \cdot C_A \cdot C_S = k_2 \cdot C_E \cdot C_W \text{ oder } \frac{C_A \cdot C_S}{C_E \cdot C_W} = \frac{k_2}{k_1} = K.$$

K wird die Gleichgewichtskonstante genannt; wie ersichtlich kann dieselbe in zweierlei Weise ermittelt werden: entweder aus den beim Gleichgewichte vorhandenen Konzentrationen der reagierenden Stoffe oder aus den in unten zu erörternder Weise bestimmten Geschwindigkeitskoeffizienten k_1 und k_2. Gleichgewichtskonstante.

Bei der oben erwähnten Umsetzung von Alkohol und Essigsäure werden diese zwei Stoffe gleichzeitig verbraucht. Die Reaktion wird deshalb bimolekular genannt, und überhaupt wird eine Reaktion mono-, bi-, tri- usw. molekular genannt je nach der Anzahl der Molekülgattungen, die dabei ihre Konzentration vermindern [1]). Ordnung der Reaktionen.

Schon Berzelius hatte gefunden, dass gewisse Körper durch ihre blosse Gegenwart und nicht durch ihre Verwandtschaft die bei einer gewissen Temperatur schlummernden Verwandtschaften zu erwecken vermögen [2]). Solche Erscheinungen werden nach Berzelius katalytische genannt.

Nach Ostwald ist Katalyse die Beschleunigung (oder Verlangsamung) eines langsam verlaufenden chemischen Vorganges durch die Gegenwart eines fremden Stoffes [3]). Diejenige Substanz, welche in eben genannter Weise eine Reaktion beeinflusst, wird Katalysator genannt. Dieselbe erleidet durch die Reaktion keine wesentliche Änderungen. Katalyse.

Die katalytischen Reaktionen sind namentlich von Wilhelmy [4]), van't Hoff [5]), Ostwald [6]), Arrhenius [7]) und Bredig [8]) studiert worden. Vor allen anderen Substanzen scheinen Säuren und Alkalien katalytisch wirken zu können. Ein wohl bekanntes Beispiel einer durch Säure ausführbaren Reaktion besitzen wir in der Inversion des Rohrzuckers. Weil dabei nur der Rohrzucker verbraucht wird, ist die Reaktion monomolekular. Beträgt die Konzentration des Rohrzuckers zu Anfang C Mole und sind zur Zeit t bereits x Mole umgewandelt, so sind zu der Zeit noch (C—x) Mole übrig. Bedeutet dx die Menge, welche in der Zeit dt umgesetzt wird, so ist $\frac{dx}{dt}$ die Reaktionsgeschwindigkeit. Reaktionsgeschwindigkeit monomolekularer Reaktionen.
Nach dem Massenwirkungsgesetz wird diese in jedem Augenblicke der Konzentration der sich umsetzenden Substanz proportional sein, oder

$$\frac{dx}{dt} = k \cdot (C—x) \ldots\ldots\ldots (1).$$

[1]) Hierbei wird stillschweigend vorausgesetzt, dass von jeder Molekülgattung je ein Molekül in der Reaktion teilnimmt.

[2]) Berzelius, Årsberättelse om framstegen i Fysik och Kemi. **13**, p. 245, 1836.

[3]) Lehrb. d. allg. Chem. 2. Aufl., II. **1**, 515.

[4]) Poggend. Ann. **81**, 413, 1850.

[5]) Études de dynam. chim. 1884.

[6]) Lehrb. d. allg. Chem. 2. Aufl. II. **2**. S. 199.

[7]) Zeitschr. physik. Chem. **4**, S. 226, 1889.

[8]) Anorganische Fermente, 1901; Biochem. Zeitschr. **6**, S. 283, 1907.

Für den praktischen Gebrauch wird diese Gleichung durch Integration in die folgende übergeführt:

$$k = \frac{1}{t} \text{ nat. log. } \frac{C}{C-x} \quad \ldots\ldots (2).$$

Wenn die theoretischen Erwägungen, auf welche die Formel sich gründet, richtig sind, müssen die nach verschiedenen Zeiten mit dem Polariskop bestimmten x-Werte für k die gleiche Zahl ergeben. Dies ist auch der Fall[1]). k wird der Geschwindigkeitskoeffizient (auch Geschwindigkeitskonstante oder spezifische Reaktionsgeschwindigkeit) genannt. Wird in der Gleichung (1) C—x oder die Konzentration des noch unzersetzten Rohrzuckers = 1 gesetzt, so bekommt die Gleichung die Form $\frac{dx}{dt} = k$, woraus folgt, dass k die Reaktionsgeschwindigkeit bedeuten würde, wenn die Konzentration des Substrates die ganze Zeit = 1 gehalten werden könnte.

In demselben Versuche behält also k den nämlichen Wert. Wird aber in verschiedenen Versuchen die Menge des Katalysators (Säure) verschieden genommen, so erweisen sich die erhaltenen Werte für k der Konzentration der H-Ionen proportional. Dies ist so gedeutet worden, dass die katalytische Wirkung der Säuren durch die H-Ionen bedingt ist (Arrhenius)[2]). Allerdings kommen hier Unregelmässigkeiten vor, indem die Anionen der Säuren ebenso wie vorhandene Salze die Wirkung der H-Ionen unter Umständen beeinflussen können (Salzwirkung, S. 74).

Geschwindigkeitskoeffizient der Katalysatormenge proportional.

Neuerdings hat Fraenkel die Zersetzung von Diazoessigäther unter dem Einfluss von verschiedenen Säuren studiert[3]). Die Reaktion geht wie folgt:

$$N_2 : HC \,.\, CO \,.\, O \,.\, C_2H_5 + H_2O = HO \,.\, CH_2 \,.\, CO \,.\, O \,.\, C_2H_5 + N_2.$$

Der Verlauf kann durch Messung des freigelegten Stickstoffs verfolgt werden. Folgende Zahlen mögen angeführt werden:

Säure	Konz. d. Säure in Mol. p. L.	C_H Konz. d. H-Ionen aus elektr. Leitfähigkeit	K. Geschwindigkeitskoeffizient	$\frac{K}{C_H}$
Salpetersäure	0,00182	0,00182	0,0703	38,7
	0,000909	0,000909	0,0346	38
Pikrinsäure	0,000909	0,000909	0,0356	39,2
	0,000364	0,000364	0,014	38,3
m-Nitrobenzoesäure . .	0,0099	0,00168	0,0632	37,7
Fumarsäure	0,00364	0,00146	0,0571	39,1
Bernsteinsäure	0,00909	0,000724	0,0285	38,5
Essigsäure	0,0182	0,000563	0,0218	38,7

Da $\frac{K}{C_H}$ für verschiedene Säuren und verschiedene Säuremengen die gleichen Werte gibt, ist der Geschwindigkeitskoeffizent auch hier der Konzentration der H-Ionen proportional.

Wie die katalytische Wirkung der Säuren durch die H-Ionen bedingt ist, so liegen die katalytischen Eigenschaften der Basen an den OH-Ionen. Der erste kinetisch gemessene Fall dieser Art war die Umwandlung von Hyoscyamin in das stabilere Atropin[4]).

[1]) Siehe z. B. Poggend. Ann. **81**, S. 413. u. 499, 1850.

[2]) Zeitschr. physik. Chem. **4**, S. 226, 1889.

[3]) Ebenda. **60**, S. 202, 1907.

[4]) Ber. d. d. chem. Gesellsch. **21**, S. 2777, 1888.

Einen besonders schönen Fall von katalytischer Wirkung der OH-Ionen hat KOELICHEN bei dem Zerfall des Diazetonalkohols zu Azeton untersucht[1]):

$$CH_3 . CO . CH_2 . C(CH_3)_2 . OH = 2\,CH_3 . CO . CH_3.$$

Die Reaktion ist reversibel und aus folgender Tabelle ist zu ersehen, dass die Gleichgewichtskonstante für verschiedene Konzentrationen desselben Katalysators, sowie auch beim Gebrauch verschiedener Basen die nämliche bleibt.

Katalysator	Konz. des Katalysators	Gleichgewichtskonstante
Piperidin	0,109	0,038
Triäthylamin	0,49	0,036
Ammoniak	0,55	0,038
Tetraäthylammoniumhydroxyd	0,076	0,037
	0,0076	0,037
Natriumhydroxyd	0 0725	0,036
	0,0072	0,035

Gleichgewichtskonstante und Katalysator.

Hierdurch wird ein nach VAN'T HOFF und OSTWALD auf thermodynamischem Weg bewiesener Satz bestätigt, dass das Gleichgewicht bei konstanter Temperatur mit der Menge und Art des Katalysators sich nicht verschieben kann, wenn der Katalysator durch die Reaktion nicht verändert wird[2]).

Unter anderen Ionengattungen, welche als Katalysatoren wirken können, sind zu erwähnen:
1. Jodionen, welche H_2O_2 ihrer Konzentration proportional zerlegen[3]) und
2. Zyanionen, die Benzaldehyd zu Benzoin nach folgender Gleichung überführen:

$$2\,C_6H_5 . COH = C_6H_5 . CO . CH(OH) . C_6H_5\ ^4).$$

Die oben behandelten katalytischen Vorgänge finden alle in homogenen Systemen statt, d. h. in Systemen, die durch mechanische Mittel nicht in verschiedene Bestandteile gesondert werden können. In heterogenen Systemen mit mechanisch voneinander trennbaren Phasen können sich auch katalytische Reaktionen abspielen, und zwar befinden sich in dem Falle die in der Reaktion teilnehmenden Substanzen und der Katalysator in verschiedenen Phasen. Als solche Reaktionen sind zu erwähnen, die Vereinigung von Knallgas, die Synthese von SO_3 (aus $SO_2 + O$) und die Zerlegung von H_2O_2 an Platin. Für den Fall, dass das System zweiphasig ist und die Reaktion nur an der Grenze zwischen beiden Phasen oder in der einen stattfindet, kann man zwei einfache Grenzfälle unterscheiden:

Katalyse in heterogenen Systemen.

1. Die Ansammlung der Stoffe, welche für die Reaktion notwendig sind, an geeignete Stelle nimmt eine so kurze Zeit in Anpruch, dass dieselbe im Vergleich mit der eigentlichen chemischen Reaktion vernachlässigt werden kann. In diesem Falle kann die Reaktionsgeschwindigkeit sich annähernd so verhalten, wie in einem homogenen System[5]).

2. Die chemische Reaktion verläuft in einer Zeit, die im Vergleich mit der für die Ansammlung notwendigen Zeit vernachlässigt werden kann. In diesem Falle ist der zeitliche Verlauf am meisten mit einem Diffusionsprozess zu vergleichen[6]).

[1]) Zeitschr. physik. Chem. **33**, S. 129, 1900.
[2]) VAN'T HOFF, Vorlesungen **1**, S. 211.
[3]) WALTON, Zeitschr. physik. Chem. **47**, S. 185, 1904.
[4]) STERN, Ebenda. **50**, S. 513, 1905.
[5]) GOLDSCHMIDT, Zeitschr. physik. Chem. **31**, S. 235, 1899.
[6]) NERNST und BRUNNER, Ebenda. **47**, S. 52 u. 56, 1904.

Die katalytischen Prozesse in heterogenen Systemen haben an Interesse gewonnen, seitdem BREDIG nachweisen konnte, dass die von ihm hergestellten kolloiden Metalle katalytische Eigenschaften zeigen können. Der am besten studierte hierher gehörende Verlauf ist die Zerlegung von H_2O_2 durch kolloides Platin, Gold und andere Metalle oder Oxyde (z. B. MnO_2, PbO_2)[1]. Zunächst ist die geringe Quantität Katalysator zu betonen, die hinreicht, um H_2O_2 zu zersetzen. So ist noch die Wirkung von 1 g Atom Pt in 70 Millionen Liter Reaktionsgemisch wahrnehmbar. Dann hat sich die Zersetzung von H_2O_2 bei der Platinkatalyse in nahezu neutraler oder schwach saurer Lösung als eine monomolekulare Reaktion erwiesen.

Katalyse an kolloiden Metallen.

Als Beleg mag ein Versuch von BREDIG und v. BERNECK angeführt werden[2]:

Zeit	Konz. von H_2O_2	0,4343 k
0	47,4	
10	37,9	0,0097
20	30	0,0099
30	23,6	0,0101
40	18,2	0,0104
60	11	0,0106

Doch bestehen gewisse Abweichungen von den bei der homogenen Katalyse gefundenen Verhältnissen. Einmal steigt in gewissen Versuchen der Wert für k nicht unbedeutend im Verlauf der Katalyse, und zweitens ist k nicht der Fermentkonzentration proportional, sondern steigt rascher wie diese.

Im Anschluss an diesen Versuchen hat BREDIG die Ansicht ausgesprochen, dass eine Analogie besteht zwischen den katalytischen Prozessen der anorganischen Welt und den Enzymwirkungen in der organischen.

Die wichtigsten Tatsachen, die BREDIG als Stützen für diese Ansicht anführt, sind die folgenden:

Kolloide Metalle und Enzyme.

1. In beiden Fällen handelt es sich um katalytische Vorgänge, indem die Metallsole und die Enzyme schon in sehr geringen Mengen wirksam sind und während der Reaktion keinen wesentlichen Veränderungen unterworfen sind.

2. Bei der Zerlegung von H_2O_2 sowohl durch Platinsol wie durch das Enzym Hämase ist die Reaktion eine monomolekulare.

3. Sowohl Metallsole wie Enzyme werden durch gewisse Gifte (z. B. HCN, H_2S) in ihrer Wirksamkeit gelähmt.

4. Beide Körperklassen sind kolloide Substanzen und besitzen also eine ungeheure Oberflächenentwickelung, wodurch die katalytischen Eigenschaften bedingt werden könnten.

Nach NEILSON werden noch folgende Reaktionen sowohl durch Platinschwarz wie durch Enzyme vermittelt, nämlich die Zerlegung von Äthylbutyrat[3]), von Salizin und von Amygdalin[4]).

Wenn diejenigen Stoffe, welche eine Reaktion beschleunigen, als Katalysatoren betrachtet werden sollen, dann gehören gewissermassen auch die Lösungsmittel mit zu den Katalysatoren. Bemerkenswert ist, wie enorm der Einfluss des Lösungsmittels auf die Geschwindigkeit einer Reaktion unter sonst gleichen Umständen sein kann. So fand MENSCHUTKINS für die Geschwindigkeit der Reaktion

$$(C_2H_5)_3 . N + C_2H_5 . J = (C_2H_5)_4 . N . J$$

[1]) Anorg. Fermente. Leipzig 1901, S. 42.

[2]) Zeitschr. physik. Chem. **31**, S. 288, 1899.

[3]) Amer. Journ. of Physiol. **10**, S. 191, 1904.

[4]) Ebenda. **15**, S. 148, 1906.

in verschiedenen Lösungsmitteln folgende Zahlen[1]): Einfluss des Lösungsmittels.

Hexan	0,00018
Heptan	0,000235
Xylol	0,00287
Benzol	0,00584
Äthylalkohol . . .	0,0366
Benzylalkohol . .	0,133

Neuerdings ist es Bredig und Fajans gelungen nachzuweisen, dass ein optisch aktives Lösungsmittel den Zerfall von optischen Antipoden in ungleichem Grade begünstigen kann. So zerfällt von den optischen Antipoden der Kamphokarbonsäure, wenn dieselben in Nikotin aufgelöst sind oder wenn Nikotin als mitgelöster Katalysator vorhanden ist, der d-Form um 17 % schneller als der l-Form, während dieselben in optisch indifferenten Lösungsmitteln und ohne Nikotin als Katalysator gleich schnell zerlegt werden[2]).

Die Reaktion nimmt also mit und ohne Katalysator einen verschiedenen Verlauf und der Katalysator wirkt nicht nur auf die Geschwindigkeit der Reaktion ein. Wie ersichtlich passt dies nicht gut mit Ostwalds oben angeführter Definition eines Katalysators (S. 55).

IV. Enzyme.

Da die Enzyme schon in sehr geringen Mengen wirksam sind ohne wesentliche Veränderungen zu erleiden, werden dieselben schon lange zu den katalytischen Substanzen gerechnet.

In bezug auf die Terminologie sei bemerkt, dass derjenige Stoff, auf welchen ein Enzym einwirkt, als dessen Substrat bezeichnet wird und dass ein Enzym oft nach dem Substrat genannt wird (Amylase, Protease, Lipase); in anderen Fällen ist die Art der Wirkung das bestimmende (Oxydase, Reduktase), und schliesslich wird auch ein bei der Wirkung entstehendes Produkt dem Namen zugrunde gelegt (Alkoholase). Terminologie.

Für die Herstellung der Enzyme gibt es keine allgemeine Methode. In gewissen Fällen sind dieselben in Sekreten enthalten (Magen- und Pankreasenzyme), in anderen werden dieselben aus den Zellen durch Zerquetschen und Auspressen des Zellensaftes bereitet (Zymase, Organenzyme), und schliesslich können die meisten Enzyme aus den Zellen mit Wasser oder Glyzerin ausgezogen werden, und letzteres, welches sehr haltbare Lösungen liefert, hat grosse Verwendung als Extraktionsmittel gefunden. Herstellung der Enzyme.

In allen diesen Fällen werden die Enzyme durch andere Stoffe stark verunreinigt erhalten. In nachweisbar reiner Form ist bis jetzt kein Enzym erhalten worden und die chemische Zusammensetzung sowie der Bau derselben ist folglich auch unbekannt. Die Enzyme gehören wahrscheinlich zu den Kolloiden; wenn sie nicht selbst Kolloide sind, kommen sie jedenfalls mit Kolloiden zusammen vor, von welchen sie nicht geschieden werden können. Die Enzyme zeichnen sich nämlich dadurch aus, dass sie durch andere fein verteilte Sub- Aufnahme von Enzymen durch andere Substanzen

[1]) Zeitschr. physik. Chem. **6**, S. 41, 1890.

[2]) Ber. d. d. chem. Gesellsch. **41**, S. 752, 1908.

stanzen (anorganische Niederschläge, Kohle, Kaolin, Kieselguhr und andere Kolloide, wie Tonerde, Eisenhydroxyd, Eiweisskörper) leicht aufgenommen werden [1]). Dieser Prozess kann selektiv wirken, indem aus einer Lösung gewisse Enzyme aufgenommen werden, andere nicht oder in geringerem Grade (Hedin [2]), Michaelis und Ehrenreich [3])).

Zerstörung durch Hitze.

Alle Enzyme verlieren bei genügender Erhitzung ihrer wässerigen Lösungen ihre spezifische Wirkung und bereits bei gewöhnlicher Temperatur werden die Enzyme allmählich zerlegt. Madsen und Walbum haben diesen Prozess bei verschiedenen Temperaturen verfolgt und gefunden, dass die Zersetzung von Trypsin, Pepsin und Lab bei gegebener Temperatur monomolekular verläuft, d. h., dass die Geschwindigkeit der Reaktion in jedem Augenblicke der Konzentration des Enzyms proportional ist (S. 55) [4]). Die Leichtigkeit, mit welcher ein Enzym zerlegt wird, ist indessen in hohem Grade von anderen anwesenden Stoffen abhängig (S. 62).

Verhalten gegen Licht.

Auch gegen Licht sind gewisse Enzyme empfindlich. Nach Schmidt-Nielsen wird Chymosin durch Licht geschädigt und zwar durch die ultravioletten Strahlen [5]). Zu dem gleichen Resultate kamen bei Versuchen mit Invertin Jodlbauer und Tappeiner [6]); auch die sichtbaren Strahlen können indessen in gewissen Fällen (Peroxydase, Hämase) in Gegenwart von Sauerstoff oder gewissen fluoreszierenden Substanzen eine schädigende Wirkung ausüben [7]).

Komplizierte Enzyme.

Ebensowenig wie es bis jetzt gelungen ist, ein Enzym frei von nichtenzymatischen Verunreinigungen herzustellen, ebensowenig darf man behaupten, dass nicht ein sogen. Enzym ein Gemenge von mehreren verwandten Enzymen sein könnte. In der Tat geschehen mehrere enzymatische Prozesse stufenweise, und es wäre wohl möglich, dass die verschiedenen Stufen durch ungleiche Enzyme bedingt wären. Dies scheint nach E. Buchner und seinen Mitarbeitern der Fall zu sein mit der alkoholischen Gärung, bei welcher der Traubenzucker wahrscheinlich zuerst in Milchsäure und diese dann in Alkohol und Kohlensäure gespalten wird [8]). In der gleichen Weise könnte auch die Zersetzung von Eiweiss bis zur Bildung von Aminosäuren über Albumosen, Peptone und Polypeptide als Zwischenprodukte das Resultat der Wirksamkeit mehrerer Enzyme sein, die nacheinander oder miteinander parallel in Wirksamkeit treten. Vermag doch das Erepsin genuine Eiweisskörper im allgemeinen nicht anzugreifen wohl aber den Spaltungsprozess fortzusetzen, wenn derselbe durch andere Enzyme (Pepsin, Trypsin) angefangen worden ist.

[1]) z. B. Dauwe, Hofmeisters Beiträge. **6**, S. 426, 1905.

[2]) Bioch. Journ. **2**, S. 112, 1907.

[3]) Bioch. Zeitschr. **10**, S. 283, 1908.

[4]) Arrhenius, Immunochemie, Leipzig 1907, S. 58.

[5]) Hofmeisters Beiträge, **5**, S. 355, 1904; **8**, S. 481, 1906; Zeitschr. physiol. Chem. **58**, S. 233, 1908.

[6]) Arch. f. klin. Med. **87**, S. 373, 1906.

[7]) Bioch. Zeitschr. **8**, S. 61 u. 84, 1908.

[8]) Ber. d. d. chem. Gesellsch. **37**, S. 419, 1904; **38**, S. 620, 1905.

Die Enzyme werden innerhalb der lebenden Zellen gebildet. In einigen Fällen sondern die Zellen nicht die fertigen Enzyme ab, sondern Substanzen, welche erst ausserhalb der Zellen in wirksame Enzyme übergeführt werden (Zymogene oder Proenzyme). Das am besten studierte Beispiel eines Zymogens ist das Trypsinogen, welches im Pankreassekret enthalten ist und im Darme durch die Enterokinase in wirksames Enzym verwandelt wird. Da diese Kinase durch Hitze zerstört wird, scheint dieselbe auch eine enzymartige Substanz zu sein. Vergleich hierüber Kap. 9. Das Trypsinogen kann auch durch Kalksalze aktiviert werden. In gewissen anderen Fällen ist die Gegenwart von hitzebeständigen und dialysablen, also nicht enzymatischen Stoffen neben dem eigentlichen, organischen Enzym für dessen Wirksamkeit notwendig. So ist die Gegenwart von einer Säure für die Wirkung des Pepsins unerlässlich. R. Magnus hat aus einer Lösung von Leberlipase durch Dialysieren einen Stoff entfernen können, der für die Wirkung auf Amylvalizylat notwendig war. Das durch Dialyse unwirksam gewordene Enzym konnte durch Zugeben von gekochtem Enzym oder konzentriertem Dialysat wieder aktiviert werden[1]). Harden und Young haben nach Filtrieren von Hefepressaft durch mit Gelatine gedichtete Tonfilter verschiedene Bestandteile der Zymase auf dem Filter und im Filtrate gefunden. Auf dem Filter findet sich das eigentliche Enzym. Dieses ist für sich unwirksam, wird aber gärungserregend, wenn der andere Teil, der durch das Filter geht, dialysabel und hitzebeständig ist, zugesetzt wird. Dieser Teil wird während der Gärung verbraucht und infolgedessen wird das Enzym unwirksam. Nach neuem Zusatz, am besten in Form von gekochtem Pressaft, fängt aber die Gärung wieder an[2]). Nach Buchner und Klatte wird der hitzebeständige Bestandteil der Zymase durch Lipase zerstört[3]). Gewisse der eben erwähnten, hitzebeständigen Substanzen, deren Gegenwart für die Wirkung einiger Enzyme notwendig ist, werden gewöhnlich als Co-Enzyme bezeichnet. Da dieselben gewiss nicht mit den Enzymen in gleicher Linie zu stellen sind, dürfte es wohl richtiger sein, dieselben mit Euler als Aktivatoren zu bezeichnen[4]). Ihre Wirkung dürfte wohl in verschiedenen Fällen verschieden zu deuten und auch von der aktivierenden Wirkung der Kinasen zu unterscheiden sein.

Zymogene.

Aktivierende Stoffe.

Wirkungsgesetze der Enzyme. Die Enzymreaktionen finden immer in heterogenen Medien statt, indem einerseits die Enzyme als Kolloide auftreten und andererseits auch die Substrate in vielen Fällen zu den Kolloiden gehören (Stärke, Eiweissstoffe). Wie schon erwähnt, werden die enzymatischen Zersetzungen oft dadurch kompliziert, dass dieselben über mehrere Zwischenstufen

[1]) Zeitschr. physiol. Chem. **42**, S. 149, 1904.

[2]) Proc. Physiol. Soc. **32**, 1904; Proc. chem. Soc. **21**, S. 189, 1905; Proc. Roy. Soc. **77**, (Ser. B.), S. 405, 1906; ebenda **78**, 369, 1906.

[3]) Bioch. Zeitschr. **8**, S. 520, 1908.

[4]) Zeitschr. physiol. Chem. **57**, S. 92, 1908.

Verbindung zwischen Substrat u. Enzym.

zu den Endprodukten gelangen. Dazu kommt noch, dass, wie mehrere Umstände wahrscheinlich machen, die Enzyme vor ihrer Einwirkung auf die Substrate, in irgend welcher Weise sich mit denselben verbinden. Für eine solche Annahme spricht besonders die Tatsache, dass die Wirkung eines Enzyms von dem sterischen Bau des Substrats abhängig ist (S. 68). Ferner vermag das Substrat gewisse Enzyme gegen schädliche Einflüsse (Hitze, Alkalien) zu schützen[1]; Kasein ist imstande, Trypsin gegen die hemmende Einwirkung des nativen Serumalbumins zu bewahren (Hedin[2]). Schliesslich lässt sich durch Kohle adsorbiertes Trypsin zum Teil durch Eiweissstoffe ausziehen (Hedin[3]). Nach dieser Betrachtungsweise würde nur derjenige Teil des zugesetzten Enzyms, welcher mit dem Substrat kombiniert ist, wirksam sein. Wir haben also folgendes zu berücksichtigen:

1. Die Geschwindigkeit, mit welcher das Enzym sich mit dem Substrat verbindet.

2. Das Resultat der Verteilung, d. h. wieviel von dem zugesetzten Enzym durch das Substrat gebunden wird, und

3. die Geschwindigkeit des durch das Enzym vermittelten chemischen Prozesses.

Die Bindung des Enzyms.

Die Geschwindigkeit der Bindung des Enzyms am Substrat (1) kann wenigstens in vielen Fällen im Vergleich mit der für die chemische Reaktion erforderlichen Zeit vernachlässigt werden. Dies trifft in solchen Fällen zu, wo der chemische Umsatz bei einem Überschuss von Substrat im Anfang des Prozesses während gleicher aufeinanderfolgender Zeitintervalle derselbe bleibt. Die mit dem Substrat kombinierte Menge des Enzyms nimmt in solchen Fällen nicht mit der Zeit zu, was offenbar der Fall sein würde, wenn die für die Vereinigung nötige Zeit nicht im Vergleich mit der für die chemische Reaktion notwendigen vernachlässigt werden könnte. Gleicher Umsatz für gleiche Zeiten im Anfang des Prozesses ist für folgende Enzyme gefunden worden: Invertase[4]), Diastase[5]), Trypsin mit Kasein[6]).

Die Frage (2) nach der Verteilung von Enzym zwischen verschiedenen Stoffen werden wir etwas berühren, nachdem wir die Geschwindigkeit der eigentlichen chemischen Reaktion behandelt haben, sowie bei der Besprechung der Hemmung der Enzymwirkung.

In bezug auf (3) sei daran erinnert, dass wir für katalytische Reaktionen folgende Gesetzmässigkeiten gefunden haben:

1. Bei konstant gehaltener Katalysatormenge ist die Reaktionsgeschwindigkeit in jedem Augenblicke der vorhandenen Konzentration der sich umsetzenden Stoffe proportional, was dadurch bewiesen wurde, dass der Geschwindigkeits-

---

[1]) O'Sullivan und Tompson, Journ. chem. Soc. **57**, S. 926, 1890; Bayliss und Starling, Journ. of Physiol. **30**, S. 71, 1903; Hedin, ebenda. **30**, S. 173, 1903; **32**, 474, 1905; Taylor, Journ. of biol. Chem. **2**, S. 90, 1906.

[2]) Journ. of Physiol. **32**, S. 390, 1905, auch Zeitschr. physiol. Chem. **50**, S. 497, 1907.

[3]) Bioch. Journ. **2**, 81, 1906.

[4]) O'Sullivan und Tompson, Journ. chem. Soc. **57**, S. 926, 1890; Ducleau, Traité de microbiologie II, S. 137; A. J. Brown, Trans. chem. Soc. **81**, S. 373, 1902; Armstrong, Proc. Roy. Soc. **73**, 500, 1904.

[5]) H. Brown und Glindinning, Proc. chem. Soc. **18**, S. 43, 1902.

[6]) Hedin, Journ. of Physiol. **32**, S. 471, 1905.

koeffizient in demselben Versuch nach verschiedenen Zeiten konstant gefunden wurde. Katalytische Wirkungsgesetze.

2. Der Geschwindigkeitskoeffizient, oder die Reaktionsgeschwindigkeit bei konstant gehaltener Substratkonzentration, ist der Katalysatormenge proportional.

Das erste Gesetz ist für gewisse Enzyme für den Fall bewiesen, dass ein Überschuss von Enzym vorhanden ist, nämlich für Invertin[1]), Laktase[2]) und Trypsin[3]). Es wurde nämlich der Umsatz in einer gewissen Zeit der Substratmenge proportional gefunden. In anderen Fällen wird der Nachweis der Gültigkeit des Gesetzes in verchiedener Weise erschwert. Einmal kann während eines Versuches ein Teil des Enzyms entweder zerstört oder in anderer Weise (Bindung an die Produkte) ausser Wirkung gesetzt werden; dann können entgegengesetzte Reaktionen stattfinden (S. 66), und schliesslich genügen in vielen Fällen unsere analytischen Hilfsmittel nicht, um für verschiedene Umsätze vergleichbare Zahlen zu erhalten, zumal die Reaktion in vielen Fällen stufenweise verläuft oder mehrere Reaktionen gleichzeitig stattfinden können[4]). Nur in einigen Fällen mit besonders einfachem Reaktionsverlauf hat man zu Anfang, so lange die Menge der Reaktionsprodukte gering und die wirksame Enzymmenge unverändert ist, konstante Werte für den Geschwindigkeitskoeffizient bekommen. Mit Hilfe der Formel für eine monomolekulare Reaktion $k = \frac{1}{t} . \log \frac{C}{C - x}$ (S. 56) wurden in folgenden Fällen für den Geschwindigkeitskoeffizient k konstante Werte erhalten: Geschwindigkeitskoeffizient.

1. Zersetzung von H_2O_2 durch Katalase aus Blut (Hämase)[5]);
2. „ „ „ „ „ „ Boletus scaber[6]),
3. „ „ Äthylbutyrat durch ein Enzym aus Schweinefett[6]),
4. „ „ Amylbutyrat „ „ „ „ Pankreas[7]),
5. „ „ Triolein und Triazetin durch ein Enzym aus Rizinussamen[8]),
6. „ „ Glyzylglyzin durch Erepsin[9]).

Die Reaktion ist also in diesen Fällen monomolekular. Obwohl wahrscheinlich die meisten enzymatischen Spaltungsprozesse bei Überschuss von Wasser monomolekular verlaufen, lässt sich doch der Beweis dafür nur ausnahmsweise führen. Sogar eine scheinbar so einfache Reaktion wie die Inversion des Rohrzuckers lässt sich durch die obige Formel nicht wiedergeben[10]).

[1]) A. J. Brown, Proc. Chem. Soc. **18**, S. 14, 1902.
[2]) Armstrong, Proc. Roy. Soc. **73**, S. 500, 1904.
[3]) Hedin, Journ of Physiol. **32**, 475, 1905.
[4]) Hedin, Zeitschr. physiol. Chem. **57**, S. 468, 1908.
[5]) Senter, Zeitschr. physik. Chem. **44**, S. 257, 1903.
[6]) Euler, Hofmeisters Beiträge, **7**, S. 1, 1906.
[7]) Dietz, Zeitschr. physiol. Chem. **52**, S. 301, 1907.
[8]) Taylor, Journ. of biol. Chem. **2**, S. 93, 1906; Nicloux, Compt. rend. soc. biol. **56**, S. 840, 1904.
[9]) Euler, Zeitschr. physiol. Chem. **51**, S. 213, 1907.
[10]) Henri, Zeitschr. physik. Chem. **39**, S. 194, 1901; auch A. J. Brown, Trans. chem. Soc. **81**, S. 373, 1902.

Das zweite Gesetz für katalytische Reaktionen, welches wir so formulierten, dass bei konstant gehaltener Substratmenge die Reaktionsgeschwindigkeit der Enzymmenge proportional ist, hat sich zunächst für einige Fälle bewährt, wo das Substrat in Überschuss (also praktisch konstanter Menge) vorhanden ist (Kefirlaktase[1]), Trypsin mit Kasein als Substrat[2])). In den eben erwähnten monomolekular verlaufenden Enzymreaktionen wurde der Geschwindigkeitskoeffizient in einigen Fällen der Enzymmenge proportional gefunden (Hämase[3]), Erepsin mit Glyzylglyzin als Substrat[4]), Pankreas-Lipase[5])), in anderen nicht (Katalase aus Boletus scaber[6]), Lipase aus Schweinefett[6])). Es hat sich für mehrere enzymatische Reaktionen herausgestellt, dass bei gleicher Substratmenge der gleiche Umsatz erhalten wird, wenn die Zeiten der Einwirkung den zugegebenen Enzymmengen umgekehrt proportional variiert werden. Ist p die Enzymmenge und t die Zeit der Einwirkung, ist also der Umsatz derselbe in allen Proben, die für p . t die gleiche Zahl ergeben. Diese Regel wurde für folgende Enzyme gültig gefunden: Invertin (O'Sullivan und Tompson unter gewissen Bedingungen[7])), Pepsin (Sjöqvist[8])), Lab (besonders Fuld[9])), peptonspaltende Enzyme (Vernon[10])), Fibrinfermente von Schlangengiften (Martin[11])), Trypsin (Hedin[12])), Pepsin, Lab, Trypsin, Pyozyaneusprotease (Madsen[13])). Bei der Einwirkung des Trypsins auf Kasein hat sich dieses Gesetz für verschiedene Stadien der Reaktion als gültig erwiesen[12]). Dies bedeutet, dass der Verlauf der ganzen Reaktion derselbe bleibt bei verschiedenen Enzymmengen, nur dass die Zeiten gleichen Umsatzes sich umgekehrt wie die Enzymmengen verhalten. Wie Hedin des näheren dargelegt hat, bedeutet dies wiederum, dass die Geschwindigkeitskoeffizienten den Enzymmengen proportional sind, wie das zweite der obigen Gesetze verlangt[14]). Wenn wir von der oben gemachten Annahme ausgehen, dass nur der mit dem Substrat verbundene Teil des Enzyms wirksam ist, so folgt aus der Proportionalität zwischen Geschwindigkeitskoeffizient und Enzymmenge, dass immer der gleiche Bruchteil des Enzyms mit dem Substrat verbunden ist, oder dass die Verteilung

Geschwindigkeitskoeffizient und Enzymmenge.

Bedeutung des Enzym-Zeit-Gesetzes.

[1]) Armstrong, Proc. roy. Soc. **73**, S. 500, 1904.
[2]) Hedin, Journ. of Physiol. **32**, S. 471, 1905.
[3]) Senter, Zeitschr. physik. Chem. **44**, S. 257, 1903.
[4]) Euler, Zeitschr. physiol. Chem. **51**, S. 213, 1907.
[5]) Kastle und Loevenhart, Amer. chem. Journ. **24**, S 491, 1900.
[6]) Euler, Hofmfisters Beiträge, **7**, S. 1, 1906.
[7]) Trans. chem. soc. **57**, S. 926, 1890.
[8]) Skand. Arch. f. Physiol. **5**, S. 358, 1895.
[9]) Hofmeisters Beiträge, **2**, S. 169, 1902.
[10]) Journ. of Physiol **30**, S. 334, 1903.
[11]) Ebenda. **32**, S. 207, 1905.
[12]) Ebenda. **32**, S. 468, 1905; **34**, S. 370, 1906.
[13]) Arrhenius, Immunochemie, Leipzig 1907, S. 46 ff.
[14]) Zeitschr. physiol. Chem. **57**, S. 468, 1908

des Enzyms von deren Menge unabhängig dieselbe bleibt. In bezug auf die Verteilung der Enzyme geben REICHEL und SPIRO an, dass auch das Lab während oder nach der Labung nach konstantem Faktor zwischen Molke und Käse sich verteilt [1]).

Bei der Bestimmung von Enzymmengen spielt die sogenannte SCHÜTZsche Regel eine gewisse Rolle. In ihrer neuesten Form besagt dieselbe, dass der Umsatz der Quadratwurzel aus der Enzymmenge und der Zeit proportional ist oder Umsatz $= k \cdot \sqrt{p \cdot t}$, wo k eine Konstante, p die Enzymmenge und t die Zeit der Einwirkung bedeutet. Dieselbe wurde zuerst von E. SCHÜTZ für das Pepsin aufgestellt und zwar in der Form Umsatz $= k \sqrt{p}$, da die Zeit (t) konstant gehalten wurde [2]). Die Form Umsatz $= k \sqrt{p \cdot t}$ wurde ihr von E. SCHÜTZ und HUPPERT gegeben [3]). Nach PAWLOW soll die Regel sich auch für die Trypsinverdauung bewähren [4]). Die SCHÜTZsche Regel ist nur für ein gewisses Stadium der Verdauung gültig, und es leuchtet sofort ein, dass der Gültigkeitsbereich sehr von der für die Bestimmung des Umsatzes angewandten Methode abhängig sein muss, da mit verschiedenen Methoden verschiedene Digestionsprodukte bestimmt werden. Ferner sei bemerkt, dass innerhalb des ganzen Bereichs, wo die SCHÜTZsche Regel sich bewährt, dem gleichen Wert für $p \cdot t$ auch der gleiche Umsatz entsprechen muss, und folglich auch das oben behandelte Enzym-Zeit-Gesetz gültig sein muss. Die SCHÜTZsche Regel ist auch für die Wirkung von Magen- und Pankreas-Lipase bestätigt worden [5]). Nach ARRHENIUS lässt sich die Gültigkeit der Regel unter der Annahme erklären, dass das Enzym mit den Reaktionsprodukten sich verbindet, so dass die aktive Masse des Enzyms der Menge der Reaktionsprodukte umgekehrt proportional sich ändert [6]).

Schützsche Regel.

Reversibilität. Viele katalytische Prozesse haben sich als reversibel erwiesen, d. h. der gleiche Katalysator kann die Reaktion in verschiedener Richtung beeinflussen je nach der Konzentration der vorhandenen Substanzen. Bisher war nur von enzymatischen Spaltungen die Rede; nach dem Gesagten lässt sich aber erwarten, dass auch synthetische Prozesse durch die Enzyme vermittelt werden können.

Das erste Beispiel einer solchen Reaktion wurde von CROFT-HILL erbracht. Derselbe behandelte eine 40%ige Traubenzuckerlösung mit Maltase bei 30° während einer sehr langen Zeit und schloss aus der dabei stattgehabten Veränderung des Drehungs- und Reduktionsvermögens, dass etwas Maltose aus dem Traubenzucker gebildet worden war [7]). Indessen konnte bald darauf EMMERLING konstatieren, dass es sich nicht um die Synthese von Maltose, sondern um die von einem isomeren Kohlehydrat, Isomaltose handelte, das nicht durch Maltase gespalten wird [8]). Nach F. ARMSTRONG soll Emulsin Isomaltose spalten, aber nicht Maltose, dafür aber aus Traubenzucker Maltose synthetisieren können [9]). Eine ähnliche Reaktion hatten schon vorher E. FISCHER

Synthese von Kohlehydraten.

[1]) HOFMEISTERS Beiträge, **6**, S. 68, 1905.
[2]) Zeitschr. physiol. Chem. **9**, S. 577, 1885.
[3]) PFLÜGERS Arch. **80**, S. 470, 1900.
[4]) Arbeit der Verdauungsdrüsen. Wiesbaden 1898, S. 33.
[5]) STADE, HOFMEISTERS Beiträge, **3**, S. 318, 1903.
ENGEL, Ebenda. **7**, S. 77, 1906. Vergl. FROMME, Ebenda. **7**, S. 77, 1906.
[6]) Immunochemie 1907, S. 43.
[7]) Journ. chem. Soc. **73**, S. 634, 1898.
[8]) Ber. d. d. chem. Gesellsch. **34**, S. 600 u. 2207, 1901.
[9]) Proc. roy. Soc. (ser. B.) **76**, 592, 1905.

und Armstrong nachgewiesen, indem Kefirlaktase aus Galaktose und Dextrose, nicht Laktose, sondern Isolaktose aufbaut[1]). Nach Cremer besitzt Hefepresssaft das Vermögen, aus Traubenzucker oder Fruchtzucker Glykogen zu bilden[2]).

Von enzymatischen Synthesen eiweissartiger Substanzen ist nichts Bestimmtes bekannt. Wohl wurde wiederholt behauptet, dass die Plasteinbildung ein synthetischer Verlauf sei, aber die Beweise dafür fehlen noch. Es könnte sich ebensowohl um gegenseitige Ausfällung von zwei oder mehreren Digestionsprodukten handeln.

Eine eigentliche Rückbildung des einmal gespaltenen Substrates scheint also für Kohlehydrate und Eiweisskörper bis jetzt nicht sicher nachgewiesen zu sein. Dagegen ist eine solche Synthese für Amygdalin bekannt. Amygdalin wird nämlich durch Maltase in Mandelsäurenitrilglukosid und Dextrose gespalten; umgekehrt konnte Emmerling aus diesen Produkten mit Hilfe von Maltase Amygdalin wieder aufbauen[3]). Über eine sogen. asymmetrische Synthese, wobei aus Benzaldehyd und Zyanwasserstoff unter dem Einfluss von Emulsin, die d-Form des Mandelsäurenitrils ($C_6H_5 . CH(OH) . CN$) gebildet wird, berichtet neuerdings Rosenthaler[4]). Eine unzweifelhafte Synthese ist auch für Fett und andere esterartigen Verbindungen der Fettsäuren bekannt. Zunächst wiesen Kastle und Loevenhart die Bildung von Äthylbutyrat aus Äthylalkohol und Buttersäure unter Einfluss von einem Pankreasenzym nach[5]). In analoger Weise erhielt Hanriot aus Buttersäure und Glyzerin mit Blutserum Monobutyrin[6]). Ebenso gelang es Pottevin mittelst eines Pankreasenzymes Ölsäure und Glyzerin in Mono- und Triolein umzuwandeln, sowie Ölsäureester mit einatomigen Alkoholen zu erhalten[7]). Die synthetische Wirkung von Pankreas ist eingehend von Dietz studiert worden[8]). Das von ihm angewandte Enzym war in Wasser unlöslich, und dessen Wirkung wurde mit i-Amylalkohol und n-Buttersäure oder dem entsprechenden Ester geprüft. Zunächst wurde festgestellt, dass die Reaktion in der unlöslichen Phase (Enzym) stattfand. Aus der Reaktionsformel Alkohol + Säure $\rightleftarrows$ Ester + Wasser ergibt sich, wenn die molekularen Konzentrationen von Alkohol, Säure, Ester und Wasser mit C_A, C_S, C_E, C_W bezeichnet werden, die Reaktionsgeschwindigkeit der Esterbildung für ein homogenes System $\frac{dx}{dt} = k_1 . C_A . C_S - k_2 . C_E . C_W$. (S. 54), welche Gleichung, da Alkohol und Wasser in Überschuss vorhanden waren und ihre Konzentrationen also als Konstante betrachtet und in den Konstanten k_1 und k_2 einbegriffen werden können, sich vereinfacht zu $\frac{dx}{dt} = k_1 . C_S - k_2 . C_E$.

Nachweisbare Reversibilität.

Synthese von Estern.

[1]) Ber. d. d. chem. Gesellsch. **35**, S. 3151, 1902.
[2]) Ebenda. **32**, S. 2062, 1899.
[3]) Ber. d. d. chem. Gesellsch. **34**, S. 3810, 1901.
[4]) Biochem. Zeitschr. **14**, S. 238, 1908.
[5]) Amer. chem. Journ. **24**, S. 491, 1900.
[6]) Compt. rend. S. 132, 212, 1901.
[7]) Ebenda. **136**, S. 1152, 1903; **138**, S. 378, 1903; Ann. Inst. Past. **20**, S. 901, 1926.
[8]) Zeitschr. physiol. Chem. **52**, S. 279, 1907.

Beim Gleichgewicht haben wir also $k_1 C_S = k_2 C_E$ oder $\frac{k_1}{k_2} = \frac{C_E}{C_S} = K$ (S. 55). Es stellte sich heraus, dass dasselbe Gleichgewicht erreicht wird, gleichgültig, ob man von Alkohol + Säure oder von Ester + H_2O ausgeht. Ferner ist das Gleichgewicht von der Vorgeschichte sowie von der Menge des Enzyms unabhängig.

Beim Vergleichen der Gleichgewichtskonstanten (K), die mit verschiedenen Mengen Ester oder Säure erhalten wurden, zeigte es sich, dass man in die obigen Gleichungen $\sqrt{C_E}$ anstatt C_E einführen musste, um für K konstante Werte zu erhalten. Bei der Esterverseifung wird also die Reaktionsgeschwindigkeit nicht C_E sondern $\sqrt{C_E}$ proportional. Dies liegt nach DIETZ daran, dass das System ein heterogenes ist und dass nur der Teil des Esters, der durch die feste Phase (Enzym) adsorbiert wird, in der Reaktion teilnimmt. Die Geschwindigkeitskonstante der Esterbildung erwies sich der Enzymmenge proportional.

Verschiedene Gleichgewichte mit Säure und Enzym.

Nach dem oben (S. 57) gesagten muss das Gleichgewicht bei einer umkehrbaren Reaktion von der Natur des Katalysators unabhängig sein. Dies war bei DIETZs Versuchen nicht der Fall. Mit Pikrinsäure als Katalysator wurde ein anderes Gleichgewicht erhalten als mit dem Pankreasenzym. Mit der Säure als Katalysator war das Gleichgewicht nach der Esterseite verschoben. Dies ist vorderhand nicht zu erklären, dürfte aber wohl daran liegen, dass das System in dem einen Fall homogen und in dem anderen heterogen war.

Falsche Gleichgewichte.

Ähnliche Beobachtungen, dass der enzymatische Endzustand ein anderer sein kann, als der stabile Endzustand desselben Systems, hat schon vorher TAMMANN gemacht[1]), aber dabei hat es sich meistens um sogen. falsche Gleichgewichte gehandelt, die z. B. durch Zugabe von mehr Enzym sich ändern, indem die Spaltung weiter geht. Solche falsche Gleichgewichte liegen meistens daran, dass das Enzym entweder zerstört oder in anderer Weise ausser Wirkung gesetzt wird. Bei DIETZS Versuche war das Gleichgewicht ein durchaus echtes, da dasselbe von beiden Seiten erreicht werden konnte und von der Menge des Enzyms unabhängig war.

Spezifizität der Enzymwirkung. Dass ein grober Unterschied in bezug auf die Wirkung der Enzyme existiert in dem Sinne, dass verschiedene Enzymgruppen nur auf bestimmte Körperklassen (Proteinstoffe, Kohlehydrate, Fett) einwirken, ist schon lange bekannt. Dann existieren aber Differenzen in der Weise, dass ungleiche Enzyme derselben Gruppe verschiedene Vertreter derselben Körperklasse beeinflussen (z. B. Maltase, Laktase, Invertin). Schliesslich kann es auch eintreffen, dass ein Enzym die eine von zwei optischen Antipoden angreift und die andere entweder nicht zu beeinflussen vermag oder nur in geringerem Grade. Dass optische Antipoden im Organismus verschieden leicht verbrannt werden können, war schon bekannt, als es E. FISCHER gelang nachzuweisen, zunächst dass von den vielen bekannten Aldohexosen nur drei, d-Glukose, d-Mannose und d-Galaktose und von den Ketohexosen nur eine, d-Fruktose vergärbar sind, und dann, dass synthetisch hergestellte, wahrscheinlich stereoisomere Glukoside sich zu Enzymen verschieden verhalten. So wird von zwei isomeren Methyl-d-Glukosiden das eine (α-) nur durch Hefe und das andere (β-) nur durch Emulsin angegriffen, während die entsprechenden Methyl-

Spezifische Enzymwirkungen auf Kohlehydrate.

[1]) Zeitschr. physiol. Chem. **16**, S. 271, 1892.

l-Glukoside durch keines von diesen Enzymen gespalten werden. In der gleichen Weise verhalten sich die entsprechenden, aus Galaktose erhaltenen Glukoside[1]). Auch fand FISCHER, dass Amygdalin, das unter dem Einfluss von Emulsin in Benzaldehyd, Zyanwasserstoff und Traubenzucker zerfällt, mit Hefe in Mandelsäurenitrilglukosid und Traubenzucker gespalten wird, von welchen Produkten das erstere durch Emulsin weiter in Benzaldehyd, Zyanwasserstoff und Traubenzucker zerlegt werden kann[2]). Im Anschluss an diese Beobachtungen sprach FISCHER die Theorie aus, dass für die Wirkung eines Enzyms eine gewisse Übereinstimmung des sterischen Baus von Enzym und Substrat vorhanden sein muss; das Enzym muss für das Substrat passen etwa wie ein Schlüssel zum Schloss.

Fischers Theorie.

Dann kamen ähnliche Beobachtungen von DAKIN, welcher fand, dass razemische Mandelsäureester bei unvollständiger Hydrolyse durch Leberpressaft eine stark rechtsdrehende Säure liefern, während die zurückbleibenden Ester linksdrehend sind. Der rechtsdrehende Ester war also schneller hydrolysiert worden als der linksdrehende[3]). Schliesslich sind aus der letzten Zeit die Untersuchungen von E. FISCHER und ABDERHALDEN über die Spaltung von Polypeptiden durch Pankreassaft zu erwähnen[4]). Aus einem reichhaltigen Material wird der Schluss gezogen, dass diejenigen Polypeptide, welche ausschliesslich aus den in der Natur vorkommenden optischen Formen der Aminosäuren bestehen, hydrolysiert werden, andere nicht; kommt in einer razemischen Form neben einem aus natürlichen Aminosäuren bestehenden Polypeptid auch ein anderes vor, so wird nur das erstere hydrolysiert. Ausserdem sind aber auch andere Faktoren von Belang. So wird l-Leuzyl-glyzin nicht hydrolysiert, obwohl beide Bestandteile in der Natur vorkommen. Auch die Molekulargrösse scheint von Bedeutung zu sein, indem Mono-, Di- und Triglyzylglyzin keine Änderung erleiden, aber Tetraglyzylglyzin gespalten wird.

Spezifische Enzymwirkung auf Ester.

Spezifische Spaltung von Polypeptiden.

Hemmung der Enzymwirkung. In erster Linie wirken die Produkte der enzymatischen Wirksamkeit hemmend auf diese. In gewissen Fällen lässt sich diese Hemmung durch eine Gegenreaktion (Synthese) erklären (S. 60), in anderen ist keine Gegenreaktion nachgewiesen worden. Dass die Inversion von Rohrzucker durch Invertzucker gehemmt wird, wird von mehreren Seiten behauptet (HENRI[5]), A. J. BROWN[6]), BARENDRECHT[7]), ARMSTRONG[8]), und zwar gibt BARENDRECHT an, dass sowohl Dextrose wie Lävulose hemmend wirken und dann auch Galaktose, welche stärker hemmen soll wie die direkten Spal-

[1]) Zeitschr. physiol. Chem. **26**, S. 60, 1898. (Zusammenfassung von FISCHERs Arbeiten.)
[2]) Ber. d. d. chem. Gesellsch. **28**, S. 1508, 1896.
[3]) Journ. of Physiol. **30**, S. 253, 1903; **32**, S. 199, 1905.
[4]) Zeitschr. physiol. Chem. **46**, S. 52, 1905; **51**, S. 264, 1907.
[5]) Zeitschr. physik. Chem. **39**, S. 194, 1901.
[6]) Journ. chem. Soc. **81**, S. 382, 1902.
[7]) Zeitschr. physik. Chem. **49**, S. 456, 1904.
[8]) Proc. roy. Soc. (ser. B.) **73**, S. 516, 1904.

tungsprodukte des Rohrzuckers. H. E. und E. F. Armstrong [1]) fanden, dass Invertin, Maltase und Laktase eben durch diejenigen Zuckerarten in ihrer Wirksamkeit gehemmt werden, welche dabei entstehen. Hemmung durch die Produkte.

Neuerdings ist die hemmende Wirkung von Aminosäuren auf die Zersetzung von Glyzyl-l-Tyrosin durch Hefepressaft von Abderhalden und Gingou studiert worden [2]). Dabei ergab sich, dass die Spaltung des Peptids durch diejenigen optisch aktiven Aminosäuren, welche in dem Eiweiss vorkommen, gehemmt wird. Dieser Befund ist bemerkenswert in Anbetracht der Beobachtung von Fischer und Abderhalden, dass nur diejenigen Polypeptide durch Pankreassaft gespalten werden, welche aus natürlichen optisch aktiven Aminosäuren bestehen (S. 68).

Es gibt auch Proteinkörper, welche auf die Verdauung anderer Proteinkörper hemmend wirken. So wird die tryptische Verdauung leicht spaltbarer Eiweisskörper durch das sehr schwer verdauliche Eierklar gehemmt (Delezenne und Pozerski [3]), Vernon [4]), Gompel und Henri [5]), Hedin [6]). Das Eierklar nimmt einen Teil des Enzyms an sich und macht diesen Teil relativ unwirksam. An dieser Stelle soll auch die hemmende Wirkung erwähnt werden, welche die proteolytischen, primären Spaltungsprodukte (Albumosen, Peptone) auf die Verdauung ausüben. Dieselben werden nämlich weiter gespalten; ein Teil des Enzyms wird also an den Produkten gebunden und dadurch verhindert neues Eiweiss aufzulösen (z. B. Hedin [6]). Hemmung durch schwer angreifbare Substrate.

Schon lange ist es bekannt, dass Blutserum verschiedene enzymatische Prozesse zu hemmen imstande ist. Gewisse Enzyme werden schon durch normales Serum in ihrer Wirksamkeit gehemmt. Nach Hammarsten und Rödén hemmt normales Pferdeserum die Labung der Milch [7]), und eine antitryptische Wirkung von Serum ist von vielen Forschern nachgewiesen worden (Hahn [8]), Camus und Gley [9]), Landsteiner [10]). Gegen andere Enzyme kann das Serum hemmende Eigenschaften dadurch erwerben, dass das Enzym wiederholt einem Tiere eingespritzt wird, in derselben Weise wie Antisera gegen bakterielle Toxine erhalten werden. In der Weise erzeugte Hildebrandt als erster ein Antienzym, nämlich gegen Emulsin [11]); in der gleichen Weise erhielt Morgenroth ein Hemmung durch Sera.

[1]) Proç. roy. Soc. (ser. B.) **79**, S. 360, 1907.
[2]) Zeitschr. physiol. Chem. **53**, S. 251, 1907.
[3]) Compt. rend. soc. biol. **55**, S. 935, 1903.
[4]) Journ. of Physiol. **31**, S. 495, 1904.
[5]) Compt. rend. soc. biol. **58**, S. 457, 1906.
[6]) Zeitschr. physiol. Chem. **52**, S. 422, 1907.
[7]) Upsala läkareförenings förh. **22**, S. 546, 1887.
[8]) Berl. klin. Wochenschr. **34**, S. 499, 1897.
[9]) Compt. rend. soc. biol. **49**, S. 845, 1897.
[10]) Zentralbl. f. Bakt. **27**, S. 357, 1900.
[11]) Virchows Arch. **131**, S. 33, 1893.

Antilab im Ziegeserum[1]). Nach Ehrlich sollen die natürlichen und die künstlichen Antikörper identisch sein, was aber nach Versuchen von Madsen und Walbum wenigstens für natürliches und künstlich erzeugtes Antilab nicht der Fall sein kann[2]).

Beim Studium der Hemmung der tryptischen Verdauung fand Hedin, dsss es sich in verschiedenen Fällen um verschiedene Prozesse handeln kann[3]). Die hemmende Wirkung des normalen Ochsserums ist am Serumalbumin gebunden (Landsteiner[4]), Cathcart[5]). In diesem Falle wird das Trypsin nach Hedin in irgend welcher Weise zum Teil an der hemmenden Substanz in irreversibler Weise verfestigt (vergl. S. 73), indem viel mehr Trypsin neutralisiert wird, wenn beim Mischen die Reihenfolge Serumalbumin-Trypsin-Substrat innegehalten wird, als wenn das Substrat vor dem Serumalbumin dem Trypsin zugegeben wird. Nach dem Gesagten wirken auch Eierklar und die tryptischen Verdauungsprodukte hemmend auf die tryptische Verdauung ein. In diesem Falle ist es aber gleichgültig, in welcher Reihenfolge die Stoffe vermischt werden, und das Trypsin wird folglich in völlig reversibler Weise aufgenommen (Enzymablenkung). Durch Behandlung mit 0,1—0,2%iger Essigsäure bei 37° verliert das Serumalbumin das Vermögen, Trypsin an sich zu verfestigen; es wirkt deshalb schwächer hemmend als vorher und zwar nunmehr in der gleichen Weise wie Eierklar.

Verschiedenartige Hemmung.

Ferner fand Hedin, dass Knochenkohle eine ausserordentliche Fähigkeit besitzt, Trypsin zu adsorbieren und zwar zum grössten Teil in irreversibler Weise. Hieraus folgt, dass Kohle in sehr ausgesprochener Weise die tryptische Verdauung zu hemmen imstande ist; auch lassen sich viele Analogien zwischen der hemmenden Wirkung des nativen Serumalbumins und derjenigen der Kohle nachweisen[6]).

Hemmung durch Adsorption.

Anhang: **Antigene und Antikörper.** Im Anschluss an die Hemmung der Enzymwirkung sollen auch andere ähnliche Prozesse etwas berührt werden. Unter dem Namen Antigene werden solche Substanzen zusammengefasst, welche, Tieren eingespritzt, im Organismus die Bildung von Stoffen veranlassen, mit welchen sie in irgend welcher Weise zu reagieren vermögen. Die so gebildeten Stoffe werden Antikörper genannt. Meistens sind diese Antikörper spezifisch in dem Sinne, dass dieselben nur mit dem entsprechenden Antigen reagieren. Die chemische Zusammensetzung der Antigene sowie die der Antikörper ist nicht bekannt; dieselben dürften wohl immer zu den Kolloiden gehören oder zum mindesten mit Kolloiden vergesellschaftet auftreten.

Antigene.

Antikörper.

Zu den Antigenen gehören in erster Linie gewisse giftige Substanzen tierischen oder vegetabilischen Ursprungs (Toxine), z. B. Schlangengifte, Bak-

[1]) Zentralbl. f. Bakt. u. Parasitenk. **26**, S. 349, 1899.
[2]) Vergl. Arrhenius, Immunochemie, S. 180 u. f.
[3]) Zeitschr. physiol. Chem. **52**, S. 412, 1907.
[4]) Zentralbl f. Bakt. **27**, S. 357, 1900.
[5]) Journ. of Physiol. **30**, S. 156, 1903.
[6]) Biochem. Journ. **1**, S. 484, 1906; **2**, S. 81, 1907.

teriengifte, Rizin (aus dem Samen von Ricinus communis), ferner Enzyme sowie auch gewisse Eiweisskörper ohne spezielle Wirkungen. Die Reaktion mit den Antikörpern (welche im Blutserum der Tiere enthalten sind) äussert sich bei den Giften durch Aufhebung der Giftwirkung, bei den Enzymen durch Hemmung der Enzymwirkung und bei gewissen Eiweisskörpern durch Bildung eines Niederschlages, der sowohl das Antigen wie den Antikörper enthält. Antikörper vom letzten Typus werden Precipitine genannt. Lösliche Antigene.

Werden gewisse Zellen, z. B. Bakterien, Blutkörperchen, Spermatozoen Tieren eingespritzt, so werden Antikörper gebildet, welche Immunkörper (auch Ambozeptoren oder Sensibilisatoren) genannt werden. An und für sich sind die Immunkörper unwirksam, bilden aber zusammen mit normal im Serum vorkommenden Substanzen, Komplementen, sogen. Zytotoxine, welche die ihre Bildung auslösenden Zellengattungen zerstören. Solche Zytotoxine werden Bakteriolysine, Hämolysine usf. genannt, je nach der Art der angewandten Zellen. Die Immunkörper sind spezifisch und dazu gegen Hitze beständig; die Komplemente können mit verschiedenen Immunkörpern zusammen arbeiten und sind sehr labil, indem dieselben meist bei 56° in einer halben Stunde zerlegt werden. Andere unter dem Einfluss von eingespritzten Zellen erzeugten Antikörper zeigen dadurch ihre Wirkung, dass die ihre Bildung auslösenden Zellen sich zusammenflocken und aneinander kleben. Solche Antikörper werden Agglutinine genannt. Zellen als Antigene. Immunkörper und Komplemente.

Am längsten bekannt (durch die bahnbrechenden Untersuchungen von v. Behring[1]) und am besten studiert sind diejenigen Antikörper, welche durch Toxine erzeugt werden und welche die Wirkung der Toxine auf den animalen Organismus neutralisieren (Antitoxine). Nach einer älteren Ansicht geschah dies durch irgend welche Einwirkung des Antikörpers auf die gegen die Toxine empfindlichen Zellen. Nachdem es sich aber herausgestellt hat, dass die Toxine auch in vitro durch die Antikörper neutralisiert werden, ist man nunmehr fast allgemein der Ansicht, dass die Neutralisierung durch irgend welche Verbindung zwischen dem Toxin und dem Antikörper zustande kommt. Über die Natur dieser Verbindung und über die Weise, wie dieselbe gebildet wird, darüber gehen die Ansichten sehr auseinander. Antitoxine.

Die älteste Theorie, welche sehr zur Kenntnis hierhergehöriger Verhältnisse beigetragen hat, rührt von P. Ehrlich her, dem man die Methode verdankt, eine Toxinmenge durch Einspritzung an Tieren zu messen. Als Einheit wird diejenige Toxinmenge gewählt, welche eben genügt, um ein Meerschweinchen von gegebenem Gewicht in einer gewissen Zeit zu töten. Nach der sogen. Seitenkettentheorie von Ehrlich[2]) besitzen die Toxine einerseits eine sogen. haptophore Gruppe, mittelst welcher das Toxin sich an gewissen Zellen festzuhalten vermag, und andererseits eine sogen. toxophore Gruppe, durch die das Toxin seine giftige Wirkung ausübt. Die Bildung der Antikörper nach

[1]) Deutsch. med. Wochenschr. 1892; Zeitschr. f. Hygiene **12**, 1892.

[2]) Siehe z. B. Michaelis, Die Bindungsgesetze von Toxin und Antitoxin, Berlin 1905.

dem Einspritzen der Toxine liegt nach Ehrlich daran, dass diejenigen Zellen, welche durch die Toxine angegriffen werden, mit sogen. Rezeptoren ausgerüstet sind, welche für die Haftorgane der Toxine eben passen; die Toxine werden also an den fraglichen Zellen verankert und können dann mit Hilfe der toxophoren Gruppe ihre Wirkung anfangen. Durch die Inanspruchnahme der Rezeptoren werden die Zellen zu erneuerter Produktion von Rezeptoren gereizt, und zwar werden so viele Rezeptoren hergestellt, dass dieselben abgestossen werden und frei im Blutplasma erscheinen, Diese im Blute zirkulierenden Rezeptoren sind die Antikörper. Da dieselben imstande sind, die Toxine zu binden, vermögen sie die mit den gleichen Rezeptoren versehenen Zellen gegen das Toxin zu schützen, unter dessen Einfluss sie gebildet wurden. Die toxophore Gruppe der Toxine kann beim Aufbewahren allmählich zerstört werden. Ein so verändertes Toxin kann sich fortwährend an Zell-Rezeptoren verankern und dadurch die Bildung von Antikörpern auslösen, aber keine giftige Wirkung ausüben. Ein Toxin ohne toxophore Gruppe wird von Ehrlich Toxoid genannt Aus dem Gesagten folgt auch, dass die Toxoide sich mit dem Antikörper verbinden können.

Ehrlichs Seitenkettentheorie

Toxoide.

Beim Neutralisieren eines Toxins entsteht nach Ehrlich eine chemische Verbindung zwischen dem Toxin und dem Antikörper und zwar wird von dieser Verbindung so viel gebildet, dass entweder das Toxin oder der Antikörper vollständig verbraucht wird. Nun sind aber die Bakteriengifte keine einfachen Körper, sondern Mischungen von mehreren Giften von verschiedener Giftigkeit und verschiedener Avidität zum Antikörper. Meistens werden die giftigsten zuerst neutralisiert, aber es kommt auch vor, dass ein weniger giftiger oder sogar ungiftiger Körper zunächst durch den Antikörper gebunden wird (Prototoxoide) oder dass ungiftige Körper parallel mit den eigentlichen Toxinen gebunden werden (Syntoxoide). Die erst nach der Bindung der eigentlichen Toxine gebundenen weniger giftigen oder ungiftigen Stoffe werden Toxone (auch Epitoxoide) genannt. Je nach den relativen Mengen und der Avidität der verschiedenen Bestandteile der Giftlösungen kann der Erfolg der Zugabe einer gewissen Menge Antikörper ganz verschieden ausfallen.

Reihenfolge des Neutralisierens.

In bezug auf die Immunkörper nimmt Ehrlich an, dass dieselben einerseits mit der Zellengattung, unter dessen Einwirkung sie entstanden sind, sich verbinden und andererseits auch mit den Komplementen. Sie dienen also dazu, die Komplemente, welche die eigentliche Giftwirkung ausüben, an die Zellen zu verfestigen (Ambozeptoren). Die Immunkörper entsprechen also der haptophoren Gruppe bei den Antitoxinen und die Komplemente der toxophoren. Nach der Ansicht von Bordet wirken die Immunkörper in der Weise auf die Zellen ein, dass die letzteren gegen die Komplemente empfindlich werden (Sensibilisatoren).

Ambozeptoren.

Der Theorie von Ehrlich gegenüber vertreten Arrhenius und Madsen die Ansicht, dass die Verbindung zwischen Toxin und Antikörper zwar chemischer Natur ist, aber dass deren Bildung nicht bis zum Verbrauch des einen

Komponenten verläuft. Vielmehr stellt sich zwischen einerseits dem freien Toxin und dem freien Antikörper und andererseits der Verbindung von beiden ein Gleichgewicht ein, wie es das Massenwirkungsgesetz verlangt nach der Formel Arrhenius-Madsens Theorie.

$$C_{Toxin} \cdot C_{Antikörper} = K \cdot C^{n}_{Toxin + Antikörper} \quad \text{(S. 54)}.$$

Für Tetanolysin (eine aus Tetanuskulturen erhaltene Substanz, welche rote Blutkörperchen auflöst) und dessen Antikörper ebenso wie für Diphtherietoxin und den entsprechenden Antikörper wurde $n = 2$ gefunden, d. h. bei der Verbindung eines Moleküls Toxin mit einem Molekül Antikörper bilden sich zwei Moleküle Toxin-Antitoxin-Verbindung.

Die Giftwirkung, welche Mischungen aus Toxin und Antikörper geben, rührt von denjenigen Toxinmengen her, welche nach obiger Formel immer frei bleiben müssen[1]). Nach dieser Theorie ist also das Toxin ein einheitliches Gift; indessen nimmt Arrhenius neuerdings mit Ehrlich an, dass das Gift sich langsam in eine ungiftige oder weniger giftige Substanz verwandelt, die dasselbe Bindungsvermögen für Antitoxin hat, wie das Toxin selbst[2]).

Sowohl die Theorie von Ehrlich, ebenso wie die von Arrhenius-Madsen, nehmen also eine chemische Bindung zwischen dem Antigen und dem Antikörper an. Nach Ehrlich kann ausserdem noch das Substrat (oder die gegen das Antigen empfindlichen Zellen) sich mit dem Antigen verbinden, was mit der Theorie von Arrhenius-Madsen unvereinbar ist. Bindung des Antigens am Substrat.

Die Verbindung Toxin-Antikörper entsteht erst allmählich und zwar wird es nunmehr von allen Seiten angenommen, dass das Toxin durch einen sekundären Prozess am Antikörper verfestigt wird (Ausnahme: Cobragifte). Die Verbindung Toxin-Antitoxin ist also nicht in gewöhnlichem Sinne reversibel. Dies wird am einfachsten dadurch bewiesen, dass bis zu einer gewissen Grenze um so mehr Toxin neutralisiert wird, eine je längere Zeit verfliesst, bevor die freigebliebene Toxinmenge durch Einspritzung an Tieren oder in anderer Weise bestimmt wird[3]). Aus der Toxin-Antitoxinverbindung ist es in einigen Fällen gelungen, das Toxin wieder in wirksamer Form zu gewinnen und zwar durch Behandlung mit sehr verdünnter Salzsäure (Morgenroth[4]). Dagegen konnte Hedin mit nativem Serumalbumin neutralisiertes Trypsin durch Behandlung mit sehr verdünnter Essigsäure nicht frei erhalten, obwohl die Säure, wie besondere Versuche zeigten, imstande war, die bindenden Eigenschaften des Serumalbumins zu vernichten[5]). Verfestigung des Antigens.

Neuerdings ist eine dritte Betrachtungsweise der Toxin-Antitoxinreaktion hervorgetreten, welche der Tatsache Rechnung trägt, dass die Reaktion in einem heterogenen System sich abspielt. Nach dieser wäre die Reaktion als ein Adsorptionsprozess zu betrachten, und als Stütze für diese Auffassung lassen sich mehrere Beispiele anführen, wo fein verteilte feste Stoffe oder kolloide Sub- Adsorptionstheorie.

[1]) Zeitschr. physik. Chem. **44**, S. 7, 1903.

[2]) Immunochemie, Leipzig 1907, S. 132.

[3]) Martin und Cherry, Proc. roy. soc. 1898, S. 420.

[4]) Berl. klin. Wochenschr. 1905, Nr. 5; Festschr. z. Eröffnung d. pathol. Instit. Berlin 1906; Virchows Arch. **190**, S. 371. 1907.

[5]) Biochem. Journ. **1**, S. 479, 1906; Zeitschr. physiol. Chem. **50**, S. 497, 1907.

stanzen Toxine oder Enzyme aufnehmen und zwar in irreversibler Weise (Nernst [1]), Biltz [2]), Landsteiner [3]).

V. Ionen- und Salzwirkungen.

Wir haben schon verschiedene Prozesse erwähnt, welche auf den Einfluss von Ionen zurückzuführen waren. Hierher gehören z. B. die Ausfällung von Suspensionskolloiden durch Elektrolyte, sowie auch verschiedene katalytische Prozesse. Dass es sich in dem letzteren Falle um Ionenwirkung handelt, wurde dadurch bewiesen, dass der Geschwindigkeitskoeffizient der Konzentration einer bestimmten Ionengattung proportional sich erwies. Indessen hat es sich gezeigt, dass z. B. der Geschwindigkeitskoeffizient bei der Inversion des Rohrzuckers durch Säure nur beim Gebrauch von verdünnten Säuren der Konzentration der H-Ionen proportional ist. Bei grösseren Konzentrationen treten Störungen ein, welche der Einwirkung der negativen Ionen der Säuren zugeschrieben werden. In ähnlicher Weise können katalytische Prozesse durch zugesetzte Salze, beeinflusst werden (Salzwirkung).

Ionen als Katalysatoren.

Die Enzymwirkung hat in gewissen Fällen der Enzymmenge proportional sich erwiesen. Einen Zusammenhang zwischen Ionenwirkung und Enzymwirkung hat Euler durch die Annahme herzustellen versucht, dass die Enzyme eine Vermehrung derjenigen Ionen veranlassen, welche auch ohne die Gegenwart des Enzyms die Reaktion herbeizuführen vermögen [4]).

Viele enzymatische Prozesse werden durch die Gegenwart von Salzen der Alkalien oder alkalischen Erden beeinflusst. So ist nach Beobachtungen von Bierry, Giaja und Henri sowie von Preti [5]) lange dialysierter Pankreassaft fast ohne Einfluss auf Stärke, wird aber durch Zugabe von NaCl oder anderen Salzen wieder wirksam. Nach Wohlgemuth kann die diastatische Kraft des Speichels durch Zusatz von NaCl um das 10-fache gesteigert werden [6]). Das Wirksame ist in beiden Fällen das Anion. Bemerkenswert ist auch die stark hemmende Wirkung, welche NaFl auf die enzymatische Spaltung von Estern ausübt (Loevenhart und Peirce, Amberg und Loevenhart [7]).

Einfluss von Salzen auf Enzyme.

Auch andere Wirkungen von Salzen werden auf Ionenwirkungen zurückgeführt. Hierher gehören die Versuche von Dreser, nach welchen Quecksilbersalze, welche verhältnismässig stark dissoziiert sind, auf organische Gebilde (Hefe, Froschherz) giftig wirken, während das Kaliumquecksilberhyposulfit fast ungiftig ist. Da das letztere Salz sehr wenig freie Hg-Ionen enthält, wird die

[1]) Zeitschr. f. Elektrochem. **10**, S. 379, 1904.

[2]) Ber. d. d. chem. Gesellsch. **37**, S. 3147, 1904; Beitr. z. exp. Therapie, **1**, S. 30, 1905.

[3]) Zeitschr. f. Chem. u. Ind. d. Koll. **3**, S. 221, 1908; Bioch. Zeitschr. **15**, S. 33, 1908.

[4]) Zeitschr. physik. Chem. **36**, S. 641, 1901.

[5]) Compt. rend. soc. biol. **60**, S. 479, 1906; **62**, S. 432, 1907; Biochem. Zeitschr. **4**, S. 1, 1907.

[6]) Biochem. Zeitschr. **9**, S. 1, 1908.

[7]) Journ. of biol. Chem. **2**, S. 397, 1907; **4**, S. 149, 1908.

Giftwirkungen durch Ionen.

Giftwirkung im ersteren Falle den Ionen zugeschrieben [1]). Zu ähnlichen Resultaten gelangten Paul und Krönig, welche die Giftigkeit von Quecksilbersalzen für Sporen untersuchten. Dieselben fanden z. B., dass K_2Cy_4Hg, das kaum Hg-Ionen enthält, weit weniger giftig ist, als eine äquivalente Lösung von $HgCy_2$ [2]). Ähnliche Verhältnisse wurden von Maillard mit Kupfersalzen nachgewiesen [3]).

In diesem Zusammenhange mögen die interessanten Untersuchungen von J. Loeb über künstliche Befruchtung von Eiern von niederen Meerestieren besprochen werden. Zunächst fand Loeb, dass es möglich ist, aus unbefruchteten Eiern von einem Seeigel, Arbacia, welche sich in normalem Seewasser niemals entwickeln, Larven zu erhalten. Zu dem Zwecke war es nur nötig, die Eier 2 Stunden lang in Seewasser aufzubewahren, dessen osmotischer Druck um 40 bis 50 % erhöht worden war, und dann die Eier wieder in normales Seewasser zurückzubringen. Wie diese Erhöhung des osmotischen Druckes bewirkt wurde, ob durch Zusatz von NaCl, KCl, $MgCl_2$, Harnstoff oder Zucker, war nahezu gleichgültig. Wie ersichtlich, sind die angewandten Stoffe solche, die einen effektiven osmotischen Druck erzeugen. Auch führt Loeb ihre Wirkung auf ihr Wasseranziehungsvermögen zurück. Vollkommen wie bei mit Spermatozoen befruchteten Eiern geschieht jedoch die Entwickelung nicht. Viel bessere Resultate erhielt Loeb mit Eiern von einem anderen Seeigel, Strongylocentrotus, welche er zunächst $^1/_2$—1 Minute in mit einer niedrigen Fettsäure, z. B. Ameisensäure, schwach angesäuertem Seewasser liegen liess und dann in normales Seewasser zurückbrachte. Hierbei werden chemische Prozesse eingeleitet, welche, wenn die Eier im Seewasser bleiben, in weniger als 24 Stunden den Tod herbeiführen, wenn aber die Eier 5—10 Minuten nach der im Seewasser stattgefundenen Membranbildung in hypertonischem Seewasser 20—45 Minuten aufbewahrt und dann wieder in normales Seewasser eingelegt werden, die Entwickelung von lebenskräftigen Larven veranlassen. Die Gegenwart von Sauerstoff ist für den Erfolg des Versuches unerlässlich. Auch von anderen Tierformen hat Loeb mit Hilfe von Methoden, die sich der eben angeführten mehr oder weniger nähern, Larven bekommen [4]).

Künstliche Befruchtung.

Gewisse Ionen oder Salze üben auf tierische Organe eine antagonistische Wirkung aus. NaCl hat im allgemeinen einen günstigen Einfluss auf tierische Gewebe. Indessen können reine NaCl-Lösungen giftig wirken, z. B. auf Froschmuskeln. In solchen Fällen wird die Giftwirkung durch Zugabe von geringen Mengen anderer Salze, namentlich K- und Ca-Salze, aufgehoben. Hierauf beruht die Anwendung bei Versuchen mit tierischen Organen von der

[1]) Arch. exp. Pathol. u. Pharm. **32**, S. 456, 1893.

[2]) Zeitschr. physik. Chem. **31**, S. 411, 1896.

[3]) Compt. rend. soc. biol. **50**, S. 1210, 1898.

[4]) Loeb, Vorlesungen über die Dynamik der Lebenserscheinungen, Leipzig 1906, S. 243; Pflügers Arch. **118**, S. 572, 1907; Über den chemischen Charakter des Befruchtungsvorganges, Leipzig 1908.

sogen. RINGER-LOCKE schen Lösung, welche im Liter etwa folgende Salzmengen enthält: 6,5—9,5 g NaCl + 0,2 g KCl + 0,2—0,3 g $CaCl_2$ und eventuell noch 0,1 g . $NaHCO_3$ [1]). Interessant sind die Versuche von J. LOEB mit befruchteten Eiern von einem Meeresteleostier, Fundulus heteroclitus. Diese Eier entwickeln sich merkwürdigerweise ebensogut in salzfreiem Wasser wie in Meereswasser und sind also gegen osmotische Einflüsse vollkommen unempfindlich. Bringt man aber die befruchteten Eier in eine NaCl-Lösung von dem osmotischen Druck des Meereswassers, so sterben dieselben ab; die Giftigkeit der NaCl-Lösung kann aber durch geringe Mengen eines fast beliebigen Salzes mit mehrwertigem Kation aufgehoben werden. Nicht nur die Salze der Erdalkalien, sondern auch die der Schwermetalle können in passender Konzentration die Giftigkeit der NaCl-Lösung neutralisieren [2]). Ähnliche Versuche sind von Wo. OSTWALD mit Gammarus pulex ausgeführt worden [3]).

Antagonistische Ionenwirkung.

[1]) Journ. of Physiol. **18**, S. 318, 1895.
[2]) PFLÜGERS Arch. **88**, S. 68, 1901.
[3]) Ebenda. **106**, S. 568, 1905.

Drittes Kapitel.

Die Proteine.

Die Hauptmasse der organischen Bestandteile der tierischen Gewebe besteht aus amorphen, stickstoffhaltigen, sehr zusammengesetzten Stoffen von hohem Molekulargewichte. Diese Stoffe, welche entweder Eiweissstoffe im engeren Sinne oder auch ihnen nahe verwandte Stoffe sind, nehmen durch ihr reichliches Vorkommen unter den organischen Bestandteilen des Tierkörpers den ersten Rang ein. Aus diesem Grunde sind sie auch zu einer besonderen Gruppe zusammengeführt worden, der man den Namen die *Proteingruppe* (aus *πρωτεύω*, ich bin der erste, nehme den ersten Rang ein) gegeben hat. Sämtliche dieser Gruppe angehörigen Stoffe nennt man Proteinstoffe oder *Proteine*, wenn auch in einzelnen Fällen die Eiweissstoffe im engeren Sinne mit denselben Namen bezeichnet werden. Proteine.

Sämtliche Proteine[1]) enthalten Kohlenstoff, Wasserstoff, Stickstoff und Sauerstoff. Die meisten enthalten auch Schwefel, einige daneben Phosphor und einige auch Eisen. Kupfer, Chlor, Jod und Brom sind auch in einigen Fällen gefunden worden, Beim Erhitzen werden alle Proteine allmählich zersetzt. Sie entwickeln dabei einen starken Geruch nach verbranntem Horn oder verbrannter Wolle. Gleichzeitig geben sie brennbare Gase, Wasser, Kohlensäure, Ammoniak, stickstoffhaltige Basen nebst mehreren anderen Stoffen ab und hinterlassen eine reichliche Menge Kohle. Bei tiefgreifender hydrolytischer Spaltung liefern sie als Zersetzungsprodukte namentlich reichlich *a*-Monoaminosäuren verschiedener Art. Proteine im allgemeinen.

Der Stickstoff kommt in den Proteinen in verschiedenartiger Bindung vor, und dies macht sich auch in der Verteilung des Stickstoffes auf den Spaltungsprodukten derselben kund. Beim Sieden mit verdünnten Mineralsäuren

[1]) Die Literatur über die Proteine bis zum Jahre 1885 findet man bei E. Drechsel in seinem Aufsatze über Eiweissstoffe in Ladenburgs Handwörterbuch der Chemie **3**, S. 534 bis 589. Die neuere Literatur bis zum Jahre 1903 findet man bei O. Cohnheim, Chemie der Eiweisskörper. 2. Aufl. Braunschweig 1904, und die neueste Literatur in dem Handbuch der Biochemie des Menchen und der Tiere von C. Oppenheimer 1908.

erhält man 1. den als Ammoniak leicht abspaltbaren sogenannten Amidstickstoff, 2. einen mit Diaminovaleriansäure zu Arginin verbundenen Guanidinrest, den man auch als harnstoffbildende Gruppe bezeichnet hat, 3. den in basischen, durch Phosphorwolframsäure fällbaren Produkten (zu welchen auch der Guanidinrest im Arginin gehört) enthaltenen Basenstickstoff, „Diaminosäurenstickstoff“ oder „Hexonbasenstickstoff“, 4. den Monoaminosäurenstickstoff und 5. den Stickstoff der in wechselnden Mengen auftretenden humusähnlichen Melanoidine, die indessen nur sekundär entstandene Laborationsprodukte sein dürften.

Verteilung des Stickstoffes.

Die quantitative Verteilung des Gesamtstickstoffes auf die obigen fünf Gruppen ist in verschiedenen Proteinen eine verschiedene, kann aber infolge der obengenannten Melanoidinbildung und der Mängel der bisher gebrauchten Methoden[1]) nicht ganz sicher angegeben werden. Das folgende dürfte jedoch wenigstens eine ungefähre Vorstellung geben können[2]). Der locker gebundene sog. Amidstickstoff scheint in den Protaminen gänzlich zu fehlen. Im Leime beträgt er 1—2, in anderen tierischen Proteinen 5—10[3]), in den pflanzlichen Gluteneiweissstoffen dagegen 13—20 p. c. von dem Gesamtstickstoffe. Der Guanidinstickstoff kann in den Protaminen 22—44, in den Histonen 12—13, im Leime etwa 8 und in anderen Proteinen etwa 2—5 p. c. vom Gesamtstickstoffe betragen. Für den durch Phosphorwolframsäure fällbaren Basenstickstoff (einschliesslich des Guanidinrestes) hat man bei den Protaminen rund 35—88, in den Histonen 35—42,5, in anderen tierischen Proteinen 15—30, in dem Zein und dem Gluteneiweisse 5—14 und in pflanzlichem Globulin bis zu 37 p. c. gefunden. Die Hauptmenge des Stickstoffes, 55 bis 76 p. c., kommt, wenn man von den Protaminen absieht, auf die Monoaminosäuregruppen. Die Zahlen für den Melanoidinstickstoff schwanken zu bedeutend, um hier Erwähnung finden zu können.

Verteilung des Stickstoffes.

Aus dem Angeführten geht hervor, dass der Stickstoff in den allermeisten Proteinen in solcher Bindung vorkommt, dass seine Hauptmenge bei hydrolytischer Spaltung mit Säuren als Aminoverbindungen in den Spaltungsprodukten auftritt. Bei Einwirkung von salpetriger Säure auf Proteine tritt nur wenig, etwa 1—2 p. c. Stickstoff, den man von NH_2-Gruppen hergeleitet hat, aus[4]), und aus dem

Bindung des Stickstoffes.

[1]) Vergl. die Arbeiten von Hausmann, Zeitschr. f. physiol. Chem. **27** u. **29**; Henderson ebenda **27**; Kossel u. Kutscher ebenda **30**; Kutscher ebenda **31** u. **38**; Hart ebenda **33**; Gümbel, Hofmeisters Beiträge **5**; Rothera ebenda.

[2]) Vergl. die Arbeiten sub 1 und Blum, Zeitschr. f. physiol. Chem. **30**; Kossel, Ber. d. d. Chem. Gesellsch. **34**, S. 3214; Hofmeister, Ergebnisse der Physiol., Jahrg. **1**, Abt. I, S. 759, wo man die einschlägige Literatur findet, und Osborne u. Harris, Chem. Zentralbl. 1903, I., S. 1279; Gümbel l. c.

[3]) Skraup und v. Hardt-Stremayr (Monatsh. f. Chem. **29**) fanden niedrigere Mengen als andere Forscher und sie fanden ausserdem, dass etwa $^2/_3$ des Amidstickstoffes leicht und $^1/_3$ langsamer abgespaltet werden.

[4]) Vergl. C. Paal, Ber. d. d. Chem. Gesellsch. **29**; H. Schiff ebenda S. 1354; O. Loew, Chemiker-Ztg. 1896 und O. Nasse, Pflügers Arch. **6**.

Grunde hat man die Annahme gemacht, daß solche Gruppen nur in geringer Menge in den Proteinen vorgebildet sind. Eine solche Annahme ist jedoch nicht hinreichend begründet, um so weniger, als nach Levites[1]) durch die Einwirkung von salpetriger Säure auf Proteine die Menge des Amidstickstoffes nicht vermindert wird. Zum Teil ähnliche Resultate ergaben die Untersuchungen von Skraup und Mitarbeiter, und die desamidierten Proteine, die „Desamidoproteine", weichen wenigstens in gewissen Fällen in ihrer elementären Zusammensetzung nicht besonders stark von dem ursprünglichen Mutterstoffe ab. — Die sogen. Desamidierung der Proteine scheint übrigens ein ziemlich verwickelter Vorgang, über deren Natur man gar nicht einig ist, zu sein[2]), und man kann aus ihr noch keine bindenden Schlüsse ziehen.

Werden bei Einwirkung von HNO_2 nur Säureamidgruppen angegriffen, so hat man zu erwarten, dass das entsprechende Desamidoprotein bei der Hydrolyse dieselben Aminosäuren wie die Muttersubstanz liefern wird. Reagiert die salpetrige Säure dagegen auch mit NH_2-Gruppen der Aminosäuren, wobei ein Austausch von NH_2 gegen OH anzunehmen ist, so muss allem Anscheine nach das Desamidoprotein bei der Hydrolyse andere Spaltungsprodukte liefern, nämlich statt Aminosäuren Oxysäuren und statt Diaminosäuren entweder Oxysäuren oder Oxyaminosäuren. Aus dem Fehlen gewisser Spaltungsprodukte und dem Auftreten anderer könnte man also mit Wahrscheinlichkeit ermitteln, welche Spaltungsprodukte derartig verknüpft gewesen sind, dass die eine oder andere NH_2-Gruppe noch frei war. Von diesen Erwägungen ausgehend, haben Skraup und Mitarbeiter die hydrolytischen Spaltungsprodukte der Desamidoproteine untersucht und dabei gefunden, dass diese Produkte mit Ausnahme des Lysins und in gewissen Fällen eines Teiles des Arginins qualitativ und quantitativ dieselben wie aus den entsprechenden Muttersubstanzen waren. Fast alle Aminosäuren kommen also, wie es scheint, in den untersuchten Proteinen in einer Bindung vor, in welcher die Aminogruppe nicht frei ist. Hydrolyse der Desaminoproteine.

Dass die Hauptmasse des Stickstoffes in den Proteinen, wenn auch andere Bindungsformen daneben vorkommen, in imidartig untereinander verknüpften Aminosäuren enthalten ist, wird in dem Folgenden ausführlicher entwickelt werden.

Der Schwefel kommt in den verschiedenen Proteinen in sehr verschiedener Menge vor. Einzelne, wie die Protamine und angeblich auch gewisse Bakterieneiweisskörper[3]), sind schwefelfrei. Andere, wie der Leim und das Elastin, sind sehr arm an Schwefel, während andere, namentlich die Hornsubstanzen, verhältnismässig reich daran sind. Bei hydrolytischer Spaltung mit Mineralsäuren wird der Schwefel der Proteine regelmässig, wenigstens zum Teil, als Zystin (K. Mörner) oder bei schwefelarmen Stoffen als Zystein [Embden), welch letzteres jedoch nach Mörner und Patten erst sekundär entsteht, abgespalten. Aus einigen Proteinen hat man auch α-Thiomilchsäure (Suter, Friedmann, Fränkel), die nach Mörner ebenfalls sekundär entsteht, Merkaptane und Schwefel in den Proteinen.

[1]) Levites, Zeitschr. f. physiol. Chem. **43**.

[2]) Über die Desamidierung der Proteine und deren Spaltungsprodukte vergl. man ausser den in 1 und Fussnote 4 S. 78 zitierten Arbeiten: Treves und Salomone, Bioch. Zeitschr. **7**; Skraup, Monatsh. f. Chem. **27** u. **28**, mit Hoernes ebenda **27**, mit Kaas, Annal. d. Chem. u. Pharm. **351**; Lampel, Monatsh. f. Chem. **28**; Traxl ebenda **29**.

[3]) Vergl. M. Nencki u. F. Schaffer, Journ. f. prakt. Chem. (N. F.) **20** und M. Nencki, Ber. d. d. Chem. Gesellsch. **17**.

Schwefelwasserstoff (Sieber und Schoubenko, Rubner) und einen nach Äthylsulfid riechenden Körper (Drechsel) erhalten [1]).

Bei der Einwirkung von siedender Kali- oder Natronlauge scheidet sich regelmässig ein Teil des Schwefels als Schwefelalkali ab, welches mit Bleiazetat nachgewiesen und quantitativ bestimmt werden kann (Fleitmann, Danilewsky, Krüger, Fr. Schulz, Osborne, K. Mörner)[2]). Der Rest lässt sich dagegen nur nach dem Schmelzen mit Alkali und Salpeter als Sulfat nachweisen. Die Relation zwischen dem mit Alkali abspaltbaren und nicht abspaltbaren Schwefel ist bei verschiedenen Proteinen eine verschiedene; hieraus lassen sich aber nicht ohne weiteres bestimmte Schlüsse bezüglich der Anzahl Bindungsformen des Schwefels im Proteinmoleküle ziehen. Aus dem Zystin können nämlich, wie K. Mörner gezeigt hat, rund nur $^3/_4$ des Schwefels mit Alkali abgespalten werden, und ähnliches gilt auch für den zystinliefernden Komplex der Proteine.

Bindungsformen des Schwefels.

Wenn man die Menge des bleischwärzenden Schwefels in einem Protein mit $^4/_3$ multipliziert, erhält man die entsprechende Menge Zystinschwefel in dem letzteren. Bei solchen Berechnungen fand Mörner, dass in einigen Stoffen, wie Hornsubstanz, Serumalbumin und Serumglobulin, die Mengen des Zystin- und Gesamtschwefels identisch sind, und dass folglich für die Annahme mehr als einer Bindungsform des Schwefels in diesen Stoffen kein Grund vorliegt. In anderen, wie im Fibrinogen und Ovalbumin, kam dagegen nur die Hälfte oder ein Drittel des Schwefels als Zystinschwefel vor.

Nach Raikow [3]) spalten keratinartige Proteine beim Behandeln mit Phosphorsäure bei gewöhnlicher Temperatur Schwefeldioxyd ab, woraus er folgert, dass ein Teil des Schwefels in ihnen, speziell in dem Keratin, direkt mit dem Sauerstoff in Verbindung steht und wahrscheinlich sulfitartig gebunden ist.

Die Konstitution der Proteine ist noch nicht vollständig ermittelt, wenn auch die grossen Fortschritte der letzten Jahre diese Frage ihrer Lösung wesentlich näher geführt haben. Zur Erforschung dieser Konstitution hat man die Proteine in verschiedener Weise in einfachere Bruchstücke aufzuspalten versucht, und die hierzu benutzten Methoden sind verschiedener Art. Bei diesen Zersetzungen, zu welchen nur möglichst gereinigte Proteine zu verwenden sind, erhält man meistens erst grössere Atomkomplexe, Albumosen (und Peptone), welche noch den Proteincharakter tragen, die aber dann weiter zerfallen, bis man zuletzt einfachere, meistens kristallisierende oder jedenfalls gut charakterisierbare Endprodukte erhält.

Spaltung der Proteine.

Beim Erhitzen von Eiweiss mit Barythydrat und Wasser in geschlossenen Gefässen auf 150—250° C erhielt Schützenberger [4]) eine Menge von Produkten, darunter Ammoniak,

[1]) K. Mörner, Zeitschr. f. physiol. Chem. **28**, **34** u. **42**; Patten ebenda **39**; Embden ebenda **32**; Suter ebenda **20**; Friedmann, Hofmeisters Beiträge **3**; Sieber u. Schoubenko, Arch. d. scienc. biol. de St. Pétersbourg **1**; Rubner, Arch. f. Hygiene **19**; Drechsel, Zentralbl. f. Physiol. **10**, S. 529; Fränkel, Sitz.-Ber. d. Wien. Akad. **112**, II b, 1903.

[2]) Fleitmann, Annal. d. Chem. u. Pharm. **66**; Danilewsky, Zeitschr. f. physiol. Chem. **7**; Krüger, Pflügers Arch. **43**; Fr. Schulz, Zeitschr. f. physiol. Chem. **25**; Osborne, Connect. agric. exp. Stat. Ann. Rep. 1900. New Haven; Mörner l. c.

[3]) Vergl. Bioch. Zentralbl. **4**, S. 353.

[4]) Annal. de Chim. et Phys. (5) **16** und Bull. soc. chim. **23** u. **24**.

Kohlensäure, Oxalsäure, Essigsäure und — als Hauptprodukt — ein Gemenge von Aminosäuren. Der von ihm aus diesen Versuchsergebnissen gezogene Schluss, dass das Eiweiss ein komplexes Ureid oder Oxamid sei, ist indessen aus mehreren Gründen nicht berechtigt[1]).

Bei Schmelzen von Eiweiss mit Ätzkali entweichen Ammoniak, Methylmerkaptan und andere flüchtige Produkte, und es entstehen unter anderem: Leuzin, aus welchem dann flüchtige Fettsäuren, wie Essigsäure, Valeriansäure und auch Buttersäure hervorgehen, ferner Tyrosin, aus welchem später Phenol gebildet wird, Indol und Skatol.

Über die bei hydrolytischer Spaltung durch Mineralsäuren darstellbaren Produkte liegt eine Fülle von Untersuchungen verschiedener Forscher vor, unter denen Hlasiwetz und Habermann, Ritthausen und Kreusler, E. Schulze und seine Mitarbeiter, Drechsel, Siegfried, R. Cohn, Kossel und seine Schüler, K. Mörner, Abderhalden und Mitarbeiter, Osborne und Clapp, Skraup und in letzter Zeit insbesondere E. Fischer und seine Mitarbeiter zu nennen sind[2]). Als Hauptprodukte hat man hierbei erhalten: Monoaminosäuren, wie Glykokoll, Alanin, Aminovaleriansäure, Leuzin, Phenylaminopropionsäure, Asparagin- und Glutaminsäure, Zystein und dessen Sulfid Zystin; die sog. Hexonbasen, Lysin, Arginin und Histidin, von denen die zwei erstgenannten Diaminosäuren sind; Tyrosin, Oxymonoaminosäuren, wie Serin, Oxyaminobernsteinsäure und Oxyaminokorksäure; Oxydiaminosäuren, wie Oxydiaminokorksäure, Oxydiaminosebazinsäure, Diaminotrioxydodekansäure, Kasean- und Kaseinsäure; ferner *a*-Pyrrolidin- und Oxypyrrolidinkarbonsäure; Tryptophan (Indolaminopropionsäure); Schwefelwasserstoff, Äthylsulfid, Leuzinimid, Ammoniak und Melanoidine[3]), welch letztere indessen sekundär gebildete Kondensationsprodukte sein dürften. Hydrolytische Spaltungsprodukte.

Durch proteolytische Enzyme können die meisten Proteine, wie später ausführlicher dargelegt werden soll, in eine grosse Anzahl von Stoffen gespalten werden. Es entstehen in erster Linie Albumosen und Peptone, ferner reichlich Monoaminosäuren verschiedener Art, Hexonbasen, Tryptophan und endlich Oxyphenyläthylamin, Diamine, ein wenig Ammoniak u. a.

Bei der Fäulnis entsteht eine grosse Menge von Substanzen. Auch hier werden in erster Linie dieselben Stoffe wie bei der Zerzetzung durch proteolytische Enzyme gebildet; aber es folgt dann eine weitere Zersetzung, wobei eine grosse Anzahl von Stoffen, die teils der Fettreihe und teils der aromatischen und heterozyklischen Reihe angehören, gebildet werden. Zu jener Reihe gehören Ammoniumsalze der flüchtigen Fettsäuren, wie Kapronsäure, Valeriansäure und Buttersäure, ferner Bernsteinsäure, Kohlensäure, Methan, Wasserstoff, Schwefelwasserstoff, Methylmerkaptan u. a. Hierher gehören auch die Ptomaine, die indessen wahrscheinlich zum Teil durch sehr verschiedenartige chemische Prozesse, auch Synthesen, entstehen dürften. Zersetzung durch Fäulnis.

[1]) Vergl. Habermann u. Ehrenfeld, Zeitschr. f. physiol. Chem. **30**.

[2]) Bezüglich der Literatur kann auf O. Cohnheim, Chemie der Eiweisskörper, 2. Aufl., Braunschweig 1904 und F. Hofmeister, Ergebnisse der Physiol. **1**, Abt. 1, 1902, S. 759, hingewiesen werden. Vergl. auch die besonderen Zitate weiter unten.

[3]) Vergl. Samueli, Hofmeisters Beiträge **2**.

Aromatische Fäulnisprodukte.

Die Fäulnisprodukte der aromatischen und heterozyklischen Reihen lassen sich nach E. Salkowski in drei Gruppen teilen, nämlich: a) die Phenolgruppe, zu welcher das Tyrosin, die aromatischen Oxysäuren, das Phenol und Kresol gehören, b) die Phenylgruppe mit der Phenylessigsäure und der Phenylpropionsäure und endlich c) die Indolgruppe, welche Indol, Skatol, Indolpropionsäure und Indolessigsäure umfasst. Diese verschiedenen Produkte entstehen bei der Fäulnis bei Luftzutritt. Bei der Fäulnis durch anaerobe Spaltpilze bei Abwesenheit von Sauerstoff erhielten Nencki und Bovet[1]) nur p-Oxyphenylpropionsäure, Phenylpropionsäure und Skatolessigsäure (Indolpropionsäure). Diese drei Säuren sollen durch naszierenden Wasserstoff aus den drei entsprechenden Aminosäuren, dem Tyrosin, der Phenylaminopropionsäure und der Skatolaminoessigsäure (Indolaminopropionsäure) entstehen, und diese drei letztgenannten Aminosäuren sollen also nach Nencki in dem Proteinmoleküle präformiert enthalten sein.

Eiweiss und Halogene.

Bei nicht zu tiefgreifender Einwirkung von Chlor, Brom oder Jod auf Eiweiss tritt das Halogen in mehr oder weniger fester Bindung in das Eiweiss hinein (Loew, Blum, Blum und Vaubel, Liebrecht, Hopkins und Brook, Hofmeister, Kurajeff u. a.), und je nach der Verfahrungsweise kann man Derivate von verschiedenem, aber konstantem Halogengehalt darstellen (Hopkins und Pinkus). Hierbei wird das Eiweiss derart verändert, dass es keinen durch Alkali abspaltbaren Schwefel enthält und ferner weder die Millonsche Reaktion gibt noch als Spaltungsprodukt Tyrosin liefert. Hierbei können Nebenprozesse, Oxydationen und Spaltungen auftreten (Schmidt); das Wesentliche scheint aber wahrscheinlich eine Substitution von Wasserstoff durch Jod in dem aromatischen Kerne des Tyrosins oder der Phenylaminopropionsäure, vielleicht auch in dem Indolkerne des Tryptophans und dem Imidazolkerne des Histidins, zu sein[2]).

Durch Oxydation von Eiweiss mit Kaliumpermanganat hat Maly eine Säure, die „Oxyprotsulfonsäure", C 51,21; H 6,89; N 14,59; S 1,77; O 25,24 p. c. erhalten, welche kein Spaltungs-, sondern ein Oxydationsprodukt, in welchem die Gruppe SH in SO_3OH übergegangen ist, sein soll. Die Säure gibt nicht die Millonsche Reaktion, liefert kein Tyrosin oder Indol, gibt aber in der Kalischmelze Benzol. Bei fortgesetzter Oxydation erhielt Maly eine andere Säure, die „Peroxyprotsäure", welche noch die Biuretreaktion gibt, von den meisten eiweissfällenden Reagenzien aber nicht gefällt wird. Das von Schulz bei Oxydation von Eiweiss mit Hydroperoxyd erhaltene „Oxyprotein" steht betreffs der Zusammensetzung und der allgemeinen Charaktere der Oxyprotsulfonsäure nahe, enthält aber bleischwärzenden Schwefel und gibt die Millonsche Reaktion. Das Oxyprotein soll ein reines Oxydationsprodukt sein, während bei der Entstehung der Oxyprotsulfonsäure nach Schulz auch eine

[1]) Salkowski, Zeitschr. f. physiol. Chem. **12**, S. 215 und **27**, S. 302; Nencki u. Bovet, Monatsh. f. Chem. **10**.

[2]) Man vergl. hierüber: Loew, Journ. f. prakt. Chem. (N. F.) **31**; Blum, Münch. med. Wochenschr. 1896; Blum u. Vaubel, Journ. f. prakt. Chem. (N. F.) **57**; Liebrecht, Ber. d. d. Chem. Gesellsch. **30**; Hopkins u. Brook, Journ. of Physiol. **22**; Hopkins u. Pinkus, Ber. d. d. chem. Gesellsch. **31**; F. Hofmeister, Zeitschr. f. physiol. Chem. **24**; Kurajeff ebenda **26**; Oswald, Hofmeisters Beiträge, **3**; C. H. L. Schmidt, Zeitschr. f. physiol. Chem. **35**, **36**, **37**; C. Neuberg, Bioch. Zeitschr. **6**; H. Pauly u. K. Gundermann, Ber. d. d. chem. Gesellsch. **41**.

Spaltung stattfindet. Nach den Untersuchungen von v. FÜRTH[1]) gibt es aber mindestens drei verschiedene Peroxyprotsäuren (aus Kasein), die durch eine verschiedene Verteilung des Stickstoffes in dem Moleküle voneinander sich unterscheiden. Bei Behandlung mit Barytwasser spalten sich aus ihnen basische Komplexe und Oxalsäuregruppen ab und es entstehen neue, die Biuretreaktion gebende Stoffe, die „Desaminoprotsäuren". Die letzteren, welche bei der Hydrolyse Benzoesäure, aber keine Diaminosäuren geben, können im Gegensatz zu den Peroxyprotsäuren weiter oxydiert werden, und sie liefern hierbei eine neue Gruppe von Säuren, die „Kyroprotsäuren", welche die Biuretprobe geben, etwa die Hälfte des Stickstoffes (11,08 p. c. Gesamtstickstoff) in säureamidartiger Bindung enthalten, aber weder basische Produkte noch Benzoesäure liefern. Oxydationen des Eiweisses.

Bei der Oxydation von Leim oder Eiweiss mit Permanganat hat man ferner Oxaminsäure, Oxamid, Oxalsäure, Oxalursäureamid, Bernsteinsäure, mehrere flüchtige Fettsäuren und das zuerst von LOSSEN als Oxydationsprodukt nachgewiesene Guanidin erhalten (KUTSCHER, ZICKGRAF, SEEMANN, KUTSCHER und SCHENK)[2]).

Als Produkt der Oxydation mit Ferrosulfat und Hydroperoxyd haben BLUMENTHAL und NEUBERG aus Leim und ORGLER aus Ovalbumin Azeton erhalten. Die Einwirkung von Ozon (auf Kasein) haben HARRIES und LANGHELD[3]) besonders studiert und sie fanden dabei unter den Spaltungsprodukten weder Fenylalanin noch Tyrosin, was sie durch die zerstörende Einwirkung des Ozons auf den aromatischen Kern erklären. Ausserdem sollen hierbei reduzierende, mit Phenylhydrazin reagierende Stoffe, die keine Kohlehydrate sind, entstehen. Die Beobachtung von JOLLES[4]), dass bei der Oxydation verschiedener Eiweisskörper mit Kaliumpermanganat in saurer Lösung reichlich Harnstoff entstehen soll, ist von anderen als unrichtig erklärt worden, und die übrigen Angaben über die Oxydationsprodukte des Eiweisses sind von wenig Interesse. Oxydationsprodukte.

Salpetersäure gibt verschiedene Nitroprodukte, wie Trinitroalbumin, Oxynitroalbumin, Xanthoprotein u. a. Eine Melanoidinsubstanz, „Xanthomelanin", wurde von v. FÜRTH[5]) gefunden. HABERMANN und EHRENFELD[6]) erhielten unter anderen Produkten auch Oxyglutarsäure. Durch Einwirkung von Brom unter starkem Druck hat man eine Menge von Derivaten wie: Bromanil und Tribromessigsäure, Bromoform, Leuzinimid, Leuzin, Oxalsäure, Tribromaminobenzoesäure u. a. erhalten. Mit Königswasser erhielt man Fumarsäure, Oxalsäure, Chlorazol u. a. Über die Einwirkung von Chlor auf Eiweiss und die dabei entstehenden Produkte liegen auch Untersuchungen von HABERMANN und EHRENFELD und PANZER[7]) vor. Oxydationsprodukte.

Bei trockener Destillation liefert das Eiweiss eine Menge Zersetzungsprodukte von widrigem, brenzlichem Geruch und hinterlässt eine poröse, glänzende, stickstoffhaltige Kohle. Die Destillationsprodukte sind teils eine alkalisch reagierende Flüssigkeit von brenzlichem Geruch, welche Ammoniumkarbonat und -Azetat, Ammoniumzyanid, Ammoniumsulfid, brenzliche Öle u. a. enthält, und teils ein aus Kohlenwasserstoffen, stickstoffhaltigen Basen der Anilin- und Pyridinreihen und einer Menge von unbekannten Stoffen bestehendes braunes Öl.

Das Vorkommen von Proteinen, welche eine Kohlehydratgruppe enthalten, ist seit längerer Zeit bekannt. Die Natur dieses, durch Säure abspaltbaren Kohlehydrates, dessen Menge sogar 35 p. c. betragen kann, ist vor allem durch die Untersuchungen von FRIEDRICH MÜLLER und seinen Schülern[8]) aufgeklärt

[1]) MALY, Wien. Sitz.-Ber. **91** u. **97**, auch Monatsh. f. Chem. **6** u. **9**; vergl. auch BONDZYNSKI u. ZOJA, Zeitschr. f. physiol. Chem. **19**; BERNERT ebenda **26**; SCHULZ ebenda **29**. v. FÜRTH, HOFMEISTERS Beiträge **6**.

[2]) LOSSEN, Annal. d. Chem. u. Pharm. **201**; KUTSCHER, Zeitschr. f. physiol. Chem. **32**; ZICKGRAF ebenda **41**; SEEMANN ebenda **44**; KUTSCHER u. SCHENCK, Ber. d. d. chem. Gesellsch. **37** u. **38**.

[3]) BLUMENTHAL u. NEUBERG, Deutsch. med. Wochenschr. 1901; ORGLER, HOFMEISTERS Beiträge **1**; HARRIES u. LANGHELD, Zeitschr. f. physiol. Chem. **51**.

[4]) Zeitschr. f. physiol. Chem. **32** u. **38**.

[5]) Vergl. MALYs Jahresb. Bd. **30**, S. 24.

[6]) Zeitschr. f. physiol. Chem. **35**.

[7]) HABERMANN u. EHRENFELD, Zeitschr. f. physiol. Chem. **32**; PANZER ebenda **33** u. **34**.

[8]) MÜLLER, Sitz.-Ber. d. Gesellsch. d. Naturw. zu Marburg 1896 u. 1898 und Zeitschr. f. Biol. **42**.

worden, und es hat sich dabei herausgestellt, dass es immer um einen Aminozucker und regelmässig um Glukosamin, ausnahmsweise um Galaktosamin, sich handelt. Dass aber auch sog. echte Eiweisskörper als hydrolytisches Spaltungsprodukt ein Kohlehydrat liefern können, ist zuerst von Pavy an Ovalbumin gezeigt worden. Fortgesetzte Untersuchungen von Fr. Müller, Weydemann, Seemann, Fränkel, Hofmeister und Langstein[1]) haben gelehrt, dass das Kohlehydrat auch in diesem Falle Glukosamin ist. Auch in einigen anderen Eiweissstoffen, Eiglobulin, Serumglobulin, Serumalbumin, Erbsenglobulin, Albumin der Gramineen, Dottereiweiss und Fibrin hat man Kohlehydratkomplexe, wenn auch bisweilen nur in sehr geringer Menge, nachweisen können. In anderen Eiweissstoffen dagegen, wie in Edestin (aus Hanfsamen) und Kasein, Myosin, reinem Fibrinogen und Ovovitellin hat man mit negativem Erfolge nach Kohlehydraten gesucht. Es enthalten also nicht alle Eiweissstoffe eine Kohlehydratgruppe, und da die Befunde verschiedener Forscher etwas widersprechend sind, müssen fortgesetzte Untersuchungen darüber entscheiden, ob die Kohlehydratgruppe in diesen Fällen dem eigentlichen Eiweisskomplexe angehört oder nur mit dem Eiweissstoffe verbunden ist, bezw. denselben verunreinigt. Mehrere Beobachtungen[2]) sprechen nämlich dafür, dass sogar bei Verarbeitung von kristallisierten Eiweissstoffen eine Beimengung von anderen Proteinen leider nicht ausgeschlossen ist, was namentlich in Anbetracht der bisweilen nur sehr geringfügigen Kohlehydratmengen nicht zu übersehen ist. Bei dieser Sachlage dürfte es jedenfalls noch zu früh sein, die Kohlehydratgruppen zu den aus einer Zertrümmerung des eigentlichen Eiweisskomplexes hervorgehenden Kohlenstoffkernen zu rechnen.

Kohlehydratgruppen im Proteinmoleküle.

Kohlehydratgruppen in Proteinen.

Die oben besprochenen, zum Abbau der Proteine verwendeten Methoden haben einen wesentlich verschiedenen Wert, ergänzen aber zum Teil einander. Als die, zur Gewinnung der im Proteinmoleküle vorgebildeten Kohlenstoffkerne geeignetsten Methoden dürften aber die Hydrolyse durch siedende, verdünnte Mineralsäuren und besonders die durch proteolytische Enzyme zu bezeichnen sein. Die wichtigsten der nach diesen Methoden bisher erhaltenen Kohlenstoffkerne sind folgende.

Kohlenstoffkerne.

I. Der aliphatischen Reihe angehörige Kerne.

A. **Schwefelfreie** aber **stickstoffhaltige:** 1. Ein *Guanidinrest* (mit Ornithin zu Arginin verbunden.) 2. *Einbasische Monoaminosäuren*: Glykokoll, Alanin, Valin (Aminovaleriansäure), Leuzin und Isoleuzin. 3. *Zweibasische Monoaminosäuren*: Asparaginsäure und Glutaminsäure. 4. *Oxymonoaminosäuren*: Serin, Oxyaminobernsteinsäure und Oxyaminokorksäure. 5. *Einbasische Diaminosäuren*: Diaminoessigsäure, Ornithin (aus dem Arginin) und

[1]) Hinsichtlich der hier in Frage kommenden Literatur kann auf die Arbeit von Fr. Müller, Zeitschr. f. Biol. **42**, von Langstein, Ergebnisse der Physiol., Jahrg. **1**, Abt 1, S. 63, Zeitschr. f. physiol. Chem. **41** und Hofmeisters Beiträge **6** hingewiesen werden. Vergl. ferner Abderhalden, Bergell u. Dörpinghaus, Zeitschr. f. physiol. Chem. **41**.

[2]) Vergl. Wichmann, Zeitschr. f. physiol. Chem. **27** und Schulz, Die Grösse des Eiweissmoleküls. Jena 1903, S. 51.

Lysin. 6. *Oxydiaminosäuren*: Oxydiaminokorksäure, Oxydiaminosebazinsäure, Diaminotrioxydodekansäure, Kasean- und Kaseinsäure.

B. **Schwefelhaltige**: Zystein und dessen Sulfid Zystin, Thiomilchsäure, Merkaptane und Äthylsulfid. Übersicht der Kohlenstoffkerne im Proteinmoleküle.

II. Der karbozyklischen Reihe angehörige Kerne.

Phenylaminopropionsäure und Tyrosin.

III. Der heterozyklischen Reihe angehörige Kerne.

Prolin, Oxyprolin, Tryptophan und Histidin.

Bezüglich dieser Kohlenstoffkerne ist zu bemerken, dass sie nicht alle in jedem untersuchten Protein gefunden worden sind, und ferner, dass die verschiedenen Proteine durch einen verschiedenen Gehalt an einem und demselben Spaltungsprodukte, z. B. Glykokoll, Leuzin, Lysin, Tyrosin etc. von einander sich unterscheiden.

Inwieweit sämtliche obengenannte Kohlenstoffkerne im Proteinmoleküle vorgebildet sind, ist Gegenstand etwas strittiger Ansichten gewesen. Es ist nämlich nicht ausgeschlossen, dass selbst bei der Hydrolyse einzelne Kohlenstoffkerne sekundär aus anderen entstehen, und es hat besonders Loew[1]) die Möglichkeit hervorgehoben, dass bei der Hydrolyse bedeutende Atomverschiebungen der Spaltung vielleicht vorausgehen und dass folglich zwei Kohlenstoffkerne, wie z. B. Leuzin und Lysin oder Tyrosin und Phenylalanin, aus der gleichen Atomgruppierung je nach der Natur der benachbarten Gruppen hervorgehen könnten. Eine solche Möglichkeit kann man nun allerdings nicht ganz ausschliessen, sie hat aber durch die neueren Untersuchungen an Wahrscheinlichkeit verloren. Kohlenstoffkerne.

Aber selbst wenn man eine solche Möglichkeit zugibt, steht es jedoch unzweifelhaft fest, dass die unvergleichlich grösste Menge der aus den Proteinen erhaltenen Spaltungsprodukte Aminosäuren sind. Emil Fischer hat gezeigt, dass die Aminosäuren die Fähigkeit haben, sich leicht aneinander zu lagern, indem unter Austreten von Wasser die Amidgruppe der einen Aminosäure mit der Karboxylgruppe der anderen sich vereinigt. Diesem Verhalten entsprechend kann man sich, in Übereinstimmung mit einer von Hofmeister[2]) u. a. ausgesprochenen, aber erst durch die epochemachenden Untersuchungen von Emil Fischer begründeten Ansicht, die Eiweissstoffe der Hauptsache nach als durch Kondensation von Aminosäuren entstanden vorstellen, wobei man sich die Verknüpfung der letzteren untereinander durch Iminogruppen, etwa nach dem folgenden Schema, zu denken hat. Verkettung von Aminosäuren.

$$\begin{array}{l} -NH.CH.CO-NH.CH.CO-NH.CH.CO-NH.CH.CO- \\ \quad\quad | \quad\quad\quad\quad | \quad\quad\quad | \quad\quad\quad | \\ \quad C_4H_9 \quad\quad CH_2.C_6H_4(OH) \quad CH_2.COOH \quad C_3H_6.CH_2.NH_2 \\ \quad (\text{Leuzin}) \quad\quad (\text{Tyrosin}) \quad\quad (\text{Asparaginsäure}) \quad (\text{Lysin}). \end{array}$$

[1]) Loew, Die chem. Energie d. lebenden Zellen und Hofmeisters Beiträge **1**.

[2]) Über den Bau des Eiweissmoleküls. Gesellsch. Deutsch. Naturforscher und Ärzte, Verhandl. 1902 und Ergebnisse der Physiol., Jahrg. **1**, Abt. 1, S. 759.

Solche Verkettungen von Aminosäuren sind für die Synthesen von eiweissähnlichen Stoffen von der allergrössten Bedeutung. Es liegen zwar ältere Angaben von GRIMAUX, SCHÜTZENBERGER und PICKERING über künstliche Darstellung von eiweissähnlichen Substanzen vor, indem es nämlich den genannten Forschern gelang, aus verschiedenen Aminosäuren, teils für sich und teils in Gemengen mit anderen Stoffen, wie Biuret, Alloxan, Xanthin oder Ammoniak, Substanzen zu erzeugen, die in mehreren Beziehungen den Eiweissstoffen ähneln. Von grösserem Interesse sind schon die von CURTIUS und seinen Mitarbeitern herrührenden Untersuchungen, durch welche die sogenannte „Biuretbase" (Triglyzylglyzinäthylester) und dann viele andere, dem Eiweiss verwandte Stoffe synthetisch dargestellt worden sind. Die unvergleichlich meisten und wichtigsten Arbeiten über Verkettungen von Aminosäuren rühren indessen von E. FISCHER [1]) und seinen Schülern her. Es ist nämlich ihm gelungen, eine grosse Menge von zusammengesetzten Stoffen, von ihm Polypeptide genannt, darzustellen, die, je nachdem sie zwei oder mehrere Aminosäuregruppen verkuppelt enthalten, Di-, Tri-, Tetrapeptide usw. genannt werden. Als Beispiele von Polypeptiden sind zu nennen: Dipeptide: Glyzylalanin, Leuzyltyrosin, Prolylalanin, Diaminopropionsäuredipeptid, Lysyllysin, Histidylhistidin, Leuzylhistidin; Tripeptide: Diglyzylglyzin, Leuzylalanylglyzin, Dileuzylzystin; Tetrapeptide: Triglyzylglyzin, Dileuzylglyzylglyzin; Pentapeptide: Tetraglyzylglyzin und Leuzyltriglyzylglyzin; Hexa- und Heptapeptide: resp. Leuzyltetraglyzylglyzin und Leuzylpentaglyzylglyzin. Das am meisten komplizierte, bisher dargestellte Polypeptid ist ein Oktodekapeptid mit 15 Glykokoll- und 3 Leuzinresten, nämlich: l-Leuzyltriglyzyl-l-leuzyltriglyzyl-l-leuzyloktaglyzylglyzin = $NH_2CH(C_4H_9)CO.[NHCH_2CO]_3.NHCH(C_4H_9)CO.[NHCH_2CO]_3.NHCH(C_4H_9)CO.[NHCH_2CO]_8.NHCH_2COOH$, unter der Voraussetzung, dass auch hier die Aminosäuren durch Imidbindung aneinander gekettet sind.

Synthesen von Polypeptiden.

Polypeptide.

Die grosse Anzahl von aus Proteinen isolierten Aminosäuren muss natürlich eine sehr grosse Anzahl von Verkettungen gestatten. Die Anzahl der möglichen Kombinationen wird aber noch weiter dadurch vermehrt, dass sämtliche Aminosäuren mit Ausnahme des Glykokolls mindestens ein asymmetrisches Kohlenstoffatom enthalten und dementsprechend zur Entstehung stereochemisch verschiedener Peptide Veranlassung geben können. So muss, um nur ein einfaches Beispiel anzuführen, ein aus zwei optisch aktiven Aminosäuren aufgebautes Dipeptid in 4 verschiedenen isomeren Formen auftreten können, nämlich (wenn man die optischen Antipoden mit d und l bezeichnet) als dd, ll, dl und ld. Von diesen Formen können nun ihrerseits je zwei ein razemisches Dipeptid,

Optische Isomerien.

[1]) Vergl. PICKERING, King's College London, Physiol. Laborat. Collect. Papers 1897, wo auch die Arbeiten von GRIMAUX zitiert sind; ferner Journ. of Physiol. **18** und Proc. Roy. Soc. **60**, 1897; SCHÜTZENBERGER, Compt. Rend. **106** u. **112**; CURTIUS, Journ. f. prakt. Chem. (N. F.) **26** u. **70** und Ber. d. d. Chem. Gesellsch. **37**; FISCHER (und Mitarbeiter). Unters. über Aminosäuren, Polypeptide und Proteine (1899—1906). Berlin 1906 und Ber. d. d. chem. Gesellsch. **39**, **40**, **41** und Annal. d. Chem. u. Pharm. **354**, **357**, **363**.

bilden, nämlich z. B. (d-Alanyl-d-Leuzin + l-Alanyl-l-leuzin) und (d-Alanyl-l-leuzin + l-Alanyl-d-leuzin). Da die Proteine optisch aktiv sind und bei der Hydrolyse hauptsächlich optisch aktive Aminosäuren liefern, sind für das Studium der Konstitution der Proteine besonders diejenigen Polypeptide von Interesse, welche aus den natürlichen Aminosäuren der Proteine aufgebaut worden sind.

Die meisten künstlichen Polypeptide sind aus Monoaminomonokarbonsäuren aufgebaut; es ist aber auch gelungen, Polypeptide darzustellen, welche Diaminosäuren- oder Aminodikarbonsäuren enthalten, und hierdurch wird die Anzahl der möglichen Polypeptide noch grösser. Mit einer Aminodikarbonsäure, z. B. der Asparaginsäure, können nämlich andere Aminosäuren mit der einen Karboxylgruppe oder mit beiden, aber auch, wenn man von dem Asparagin ausgeht, mit der Amidgruppe verkettet werden. Geht man von dem Säureamide aus, so kann man auch ein Peptid erhalten, welches noch die Gruppe $CONH_2$ enthält und bei totaler Hydrolyse wie die meisten Proteine NH_3 liefert. Ein solches Polypeptid ist das von E. Fischer und Koenigs dargestellte Tripeptid Glyzyl-l-asparaginyl-l-leuzin: Polypeptide.

$$NH_2CH_2CO\,.\,NHCHCO\,.\,NHCH(C_4H_9)COOH$$
$$\qquad\qquad\qquad\quad|$$
$$\qquad\qquad\qquad CH_2CONH_2.$$

Die von E. Fischer zur synthetischen Darstellung von Polypeptiden ausgearbeiteten Methoden sind in den Hauptzügen folgende:

Das erste, von ihm dargestellte Dipeptid, das Glyzylglyzin erhielt er aus dem Glykokolläthylester, welcher in Wasser in ein Diketopiperazin, das Glyzinanhydrid, nach dem folgenden Schema übergeht: $2\,(NH_2CH_2CO\,.\,O\,.\,C_2H_5) = 2\,C_2H_5OH + NH\langle\begin{matrix}CH_2\,.\,CO\\CO\,.\,CH_2\end{matrix}\rangle NH$. Durch Einwirkung von verdünntem Alkali wird aus dem Anhydride unter Wasseraufnahme das Glyzylglyzin, $NH_2CH_2CO\,.\,NHCH_2COOH$, gebildet und nach diesem Prinzipe sind auch einige andere Dipeptide dargestellt worden. Polypeptidsynthesen.

Eine andere Methode von viel grösserer Anwendbarkeit ist die Kuppelung einer Aminosäure mit einem halogenhaltigen Säureradikal, z. B. durch Einwirkung von Brompropionylbromid oder -Chlorid auf Glykokoll nach dem Schema: $CH_3CHBrCOCl + NH_2CH_2COOH = HCl + CH_3CHBrCO\,.\,NHCH_2COOH$ (Brompropionylglyzin). Durch nachträgliche Ammoniakbehandlung wird das Halogen (Br) durch NH_2 ersetzt und das Dipeptid Alanylglyzin Polypeptidsynthesen.

$$CH_3CHNH_2CO\,.\,NHCH_2COOH + NH_4Br$$

erhalten. Durch neue Einwirkung von Brompropionylchlorid und darauffolgende NH_3-Behandlung kann man eine neue Alanylgruppe einfügen und das Tripeptid Alanylalanylglyzin darstellen. Durch neue Einwirkung von einem halogenierten Säureradikal kann ein anderer Aminosäurerest eingeführt und die Kette auf der Seite der Amidogruppe verlängert werden.

Eine Verlängerung der Kette nach der anderen Seite, also nach der des Karboxyls, hat FISCHER durch Chlorierung der Aminosäuren durch geeignete Behandlung mit Phosphorpentachlorid bewirkt. Die Karboxylgruppe wird hierbei in COCl übergeführt, während die Säure gleichzeitig ein Molekül HCl fixiert,

Polypeptidsynthesen.

z. B. $\begin{matrix} CH_3CHNH_2HCl \\ | \\ COCl \end{matrix}$. In ähnlicher Weise wie die Karboxylgruppe einer Aminosäure kann auch diejenige eines Polypeptids, resp. dessen Halogenazylverbindung chloriert und dann eine neue Aminosäure oder ein neues Peptid angekuppelt werden. So hat, um ein Beispiel anzuführen, FISCHER aus α-Bromisokapronyldiglyzylglyzin erst α-Bromisokapronyldiglyzylglyzylchlorid dargestellt und aus ihm mit Diglyzylglyzin das Heptapeptid, Leuzyl-pentaglyzylglyzin $= C_4H_9CH(NH_2)CO \cdot (NHCH_2CO)_5 \cdot NHCH_2COOH$ erhalten.

Für die verschiedenartigen Kombinationen der optisch wirksamen Aminosäuren zu Polypeptiden war es von Wichtigkeit, Methoden zur Darstellung dieser verschiedenen Aminosäuren zu besitzen, und zu dem Zwecke hat FISCHER in vielen Fällen der sog. WALDENschen Umkehrung sich bedient. Diese besteht darin, dass eine optisch aktive Aminosäure, z. B. die l-Form, wenn man sie durch Einwirkung von Nitrosylbromid in die entsprechende Halogenfettsäure überführt, in die optische Antipode, die d-Form, übergeht. Durch Ammoniakbehandlung erhält man aus ihr nun d-Aminosäure, welche in obengenannter Weise wieder in die l-Form zurückverwandelt werden kann. So erhält man

Waldensche Umkehrung.

z. B. aus d Leuzin, erst l-Bromisokapronsäure und dann aus ihr durch Ammoniakeinwirkung l-Leuzin, und ähnliches findet bei der Darstellung der Polypeptide statt. Führt man z. B. durch Umkehrung erst das d-Leuzin in l-Bromisokapronylchlorid über und kombiniert dann das letztere mit l-Leuzin, so erhält man das Dipeptid l-Leuzyl-l-leuzin. Durch Kombination mit Diglyzylglyzin entsteht das Tetrapeptid l-Leuzyl-diglyzylglyzin usw. Die WALDENsche Umkehrung gelingt nun allerdings nicht für alle Aminosäuren; zur Gewinnung der optischen Antipoden kann man aber auch anderer Methoden sich bedienen, wie der Darstellung von Alkaloidsalzen der Benzoyl- oder Formylverbindungen der razemischen Aminosäuren.

Ein Vergleich der künstlich dargestellten Polypeptide mit den Proteinen und besonders mit den Abbauprodukten derselben, den sogen. Albumosen und Peptonen, ist in mehreren Hinsichten und auch bezüglich einiger Reaktionen von grossem Interesse. So gibt es unter den Polypeptiden mehrere, welche die

Polypeptidreaktionen.

für Proteine überhaupt als charakteristisch bezeichnete Biuretreaktion zeigen, und ebenfalls mehrere (tyrosinhaltige Polypeptide), welche die MILLONsche Reaktion (vgl. unten) geben. Das oben genannte Oktodekapeptid wird von Phosphorwolframsäure, Tannin und Ammoniumsulfat gefällt; aber man kennt auch l-Tyrosin enthaltende Tri- und Pentapeptide, welche in ihren Eigenschaften den Albumosen sehr ähnlich sind.

Von ganz besonderem Interesse ist das Verhalten der Polypeptide zu

proteolytischen Enzymen. So weit bisher bekannt, scheint kein künstliches Polypeptid von dem Magensafte gespaltet zu werden. Dagegen werden viele, wie Fischer und besonders Abderhalden und Mitarbeiter gezeigt haben, von Pankreassaft oder Darmsaft, von Hefepresssaft und von vielen in tierischen Geweben und Säften vorkommenden Enzymen gespaltet. Von grosser Bedeutung ist hierbei die Konstitution der Polypeptide. So haben, um nur ein Beispiel anzuführen, Fischer und Abderhalden[1]) bei Versuchen mit Hundepankreassaft gefunden, dass zwar d-Alanyl-d-alanin und l-Leuzyl-l-leuzin aber nicht d-Alanyl-l-alanin oder l-Leuzyl-d-leuzin hydrolytisch gespalten werden. Hydrolysierbar durch Enzyme scheinen überhaupt nur solche Polypeptide zu sein, welche aus in der Natur vorkommenden Aminosäuren aufgebaut sind. Ist ein razemisches Dipeptid zum Teil hydrolysierbar, so soll es dementsprechend zur Hälfte aus einem Dipeptid mit natürlich vorkommenden Aminosäuren bestehen. Nur dieser Teil wird gespalten und die Spaltung geschieht asymmetrisch. Nehmen wir als Beispiel die oben S. 87 erwähnten zwei razemischen Dipeptide aus Alanin und Leuzin, so hat es sich gezeigt, dass von den zwei Razemkörpern nur der eine (d-Alanyl-l-leuzin + l-Alanyl-d-leuzin), welcher die Kombination d-Alanyl-l-leuzin — also die zwei in der Natur gefundenen optischen Formen — enthält, zum Teil hydrolysierbar ist, während der andere (d-Alanyl-d-leuzin + l-Alanyl-l-leuzin) nicht angegriffen wird. Die Hydrolyse des ersten Razemkörpers betrifft in diesem Falle, wie es scheint, die Kombination d-Alanyl-l-leuzin.

Polypeptide und Enzyme.

Zu der in vielen Hinsichten wichtigen und interessanten enzymatischen Spaltung der Polypeptide sollen wir in einem anderen Kapitel (9) zurückkommen. Hier mag nur daran erinnert werden, dass die Möglichkeit einer Hydrolyse sowohl von Polypeptiden wie von Proteinen durch dieselben Enzyme unter Abspaltung von Aminosäuren einen schwerwiegenden Wahrscheinlichkeitsbeweis dafür liefert, dass in den Proteinen Aminosäureverkettungen derselben Art wie in den Polypeptiden vorkommen.

Enzymwirkung.

Eine sehr wichtige Stütze findet eine solche Ansicht ferner in dem Vorkommen von Polypeptiden unter den Abbauprodukten der Proteine, ein Befund, welcher gewissermassen das Gegenstück zu den obenerwähnten Synthesen bildet. Nachdem Fischer und Bergell unter den Abbauprodukten des Seidefibroins als Anhydrid ein Dipeptid isoliert hatten, welches ein Glyzylalanin zu sein schien, haben Fischer und Abderhalden[2]) diese Frage weiter verfolgt und durch partielle Hydrolyse des Fibroins nicht nur das obige Polypeptid, welches als Glyzyl-d-alaninanhydrid sich erwies, sondern auch Glyzyl-l-tyrosinanhydrid erhalten und ihre Identität mit den entsprechenden synthetisch dargestellten

Polypeptide als hydrolytische Abbauprodukte.

[1]) Zeitschr. f. physiol. Chem. **51**. Die zahlreichen Arbeiten von Abderhalden und seinen Mitarbeitern können hier nicht gesondert angeführt werden. Man findet sie in Zeitschr. f. physiol. Chem. Bd. **48**, **49**, **51**, **52**, **53**, **54**, **55**, **56**, **57**.

[2]) Fischer u. Bergell, vergl. Bioch. Zentralbl. **1**, S. 84. Fischer u. Abderhalden, Sitz.-Ber. d. k. Berl. Akad. d. Wissensch. **30** (1907) und Ber. d. d. chem. Gesellsch. **39** u. **40**.

Stoffen konstatiert. Aus Elastin erhielten sie Glyzyl-l-leuzinanhydrid, l-Leuzyl-d-alaninanhydrid, Glyzyl-d-Valinanhydrid und ein bei der Hydrolyse d-Alanin und l-Prolin lieferndes Dipeptidanhydrid. Sie haben auch andere Polypeptide als Hydrolyseprodukte nachgewiesen, unter denen besonders ein aus Fibroin gewonnenes, aus 2 Mol. Glykokoll, 1 Mol. d-Alanin und 1 Mol. l-Tyrosin bestehendes Tetrapeptid zu erwähnen ist. Dieses Tetrapeptid gibt die Biuretreaktion und die MILLON'sche Reaktion. Es wird von Gerbsäure, von gesättigter Ammoniumsulfatlösung und von Kochsalzlösung bei Anwesenheit von freier Säure gefällt und es verhält sich also in vielen Hinsichten wie eine Albumose.

Polypeptide als Abbauprodukte.

Polypeptide als hydrolytische Spaltungsprodukte von Proteinen sind aber auch von anderen Forschern nachgewiesen worden. So hat LEVENE mit WALLACE und BEATTY durch tryptische Verdauung von Leim ein Glyzyl-l-prolinanhydrid isoliert und LEVENE und BEATTY haben später das Vorkommen eines Lysyl-glyzylpeptids unter den tryptischen Spaltungsprodukten des Eieralbumins angegeben. Aus einem Pflanzenprotein, dem Gliadin, erhielten OSBORNE und CLAPP[1]) ein kristallisierendes Dipeptid, welches als Spaltungsprodukte Phenylalanin und Prolin lieferte.

Imidbindungen.

Man hat also schwerwiegende Gründe für die Annahme, dass in den Proteinen hauptsächlich Peptidbindungen, d. h. eine Verkuppelung von α-Aminosäuren durch Imidbindung vorkommen. Dass daneben auch andere Bindungen vorkommen, ist offenbar und auch von FISCHER ausdrücklich betont worden. Ausser der obengenannten Art von Imidbindung kommt in den Proteinen mit Sicherheit auch eine andere solche vor, indem nämlich die harnstoffbildende Gruppe (der Guanidinrest) durch Imidbindung mit dem Ornithin (Diaminovaleriansäure) verkettet ist. Diese Imidbindung wird nicht wie die der α-Aminosäuren durch das Trypsin, wohl aber durch ein anderes Enzym, die von KOSSEL und DAKIN[2]) entdeckte Arginase, gelöst.

Die Proteine sind amphotere Elektrolyte.

Betrachtet man die Proteine als hauptsächlich aus peptidartig aneinander gebundenen Aminosäuren bestehende Komplexe, die auch mehrere endständige NH_2-Gruppen enthalten, so ist es leicht verständlich, dass die Eiweissstoffe wie die Aminosäuren amphotere Elektrolyte sind, die also sowohl mit Basen wie mit Säuren Salze bilden, die stark hydrolytisch dissoziiert sind. Da man ferner in dem Proteinmoleküle eine grössere Anzahl von sowohl COOH- als NH_2-Gruppen annehmen muss, so folgt hieraus, dass die Proteine sowohl vielbasische Säuren wie vielsäurige Basen sein können. In dieser Hinsicht verhalten sich die verschiedenen Proteine etwas verschieden, indem einige, wie die Protamine, stark basisch sind, andere, wie das Kasein, überwiegend wie Säuren sich verhalten, während andere gewissermassen eine Mittelstellung einnehmen. Auf diesem Verhalten wie auf ihrer chemischen Konstitution überhaupt ist es indessen

[1]) LEVENE u. WALLACE, Zeitschr. f. physiol. Chem. **47**. LEVENE u. BEATTY Ber. d. d. chem. Gesellsch. **39** und Bioch. Zeitschr. **4**. OSBORNE u. CLAPP, Amer. Journ. of Physiol **18**.

[2]) Zeitschr. f. physiol. Chem. **41**.

leider noch nicht möglich, eine Klassifikation der Proteine zu gründen. Die äusseren Eigenschaften derselben, wie die Löslichkeits- und Fällbarkeitsverhältnisse, liefern ihrerseits einen gar zu unsicheren Einteilungsgrund, und zwar um so mehr, als man bei der Untersuchung von Proteinen in der Regel nicht entscheiden kann, ob man mit einem reinen Stoffe oder mit verunreinigten Substanzen, bezw. mit Gemengen von solchen zu tun hat. Die Erfahrung hat gezeigt, dass die Löslichkeit bezw. Fällbarkeit der Proteine durch Gegenwart von anderen Stoffen stark beeinflusst werden kann, und es ist unter solchen Umständen nicht möglich, auf Grund solcher Eigenschaften eine, den Anforderungen der Wissenschaft entsprechende Klassifikation der Proteine durchzuführen. Auf der anderen Seite kann man aber der Übersichtlichkeit halber eine Klassifikation nicht gänzlich entbehren, und da man sie bisher allgemein zu wesentlichem Teil auf den Löslichkeits- und Fällbarkeitsverhältnissen gegründet hat, folgt hier eine solche, nach den bisher befolgten Prinzipien ausgearbeitete schematische Übersicht der Hauptgruppen der Proteine.

Schwierigkeiten einer Klassifikation der Proteine.

I. Einfache Proteine.

A. Eigentliche Eiweissstoffe.

Albumine (Serumalbumin, Laktalbumin u. a.)
Globuline (Fibrinogen, Serumglobuline u. a.)
Phosphoproteine (Nukleoalbumine) (Ovovitellin, Kasein u. a.)
(Koagulierte Eiweissstoffe)
Histone
(Protamine?)

B. Albumoide oder Albuminoide.

Keratine.
Elastin.
Kollagen und Glutin.
Retikulin.
(Fibroin, Serizin, Koilin, Kornein, Spongin, Byssus u. a.)

C. Abbauprodukte einfacher Proteine.

Alkali- und Azidalbuminate.
Albumosen, Peptone, Polypeptide.
(Aminosäuren.)

II. Zusammengesetzte Proteine (Proteide).

Glykoproteide (Muzinsubstanzen, Ichthulin u. a.)
Nukleoproteide
Chromoproteide (Hämoglobin, Hämozyanin).

Zu dieser Übersicht ist indessen zu bemerken, dass man bei Untersuchungen von tierischen Flüssigkeiten und Geweben nicht selten Proteinen begegnet, die schwer oder nicht in das obenstehende Schema einzupassen sind. Andererseits darf man nicht übersehen, dass auch Zwischenstufen zwischen den verschiedenen Gruppen von Proteinen vorkommen, wodurch eine scharfe Trennung dieser Gruppen voneinander sehr erschwert oder in gewissen Fällen sogar unmöglich gemacht wird.

I. Einfache Proteine.

A. Eigentliche Eiweissstoffe.

Die Eiweissstoffe sind nie fehlende Bestandteile des tierischen und pflanzlichen Organismus. Insbesondere findet man sie im Tierkörper, wo sie die Hauptmasse der festen Bestandteile der Muskeln und des Blutserums darstellen und wo sie übrigens so allgemein verbreitet sind, dass es überhaupt nur wenige tierische Se- und Exkrete, wie Tränen, Schweiss und vielleicht auch Harn gibt, in welchen sie gänzlich fehlen oder nur spurenweise vorkommen.

Sämtliche Eiweissstoffe enthalten Kohlenstoff, Wasserstoff, Stickstoff, Sauerstoff und Schwefel[1]); einige enthalten ausserdem auch Phosphor. Eisen findet man gewöhnlich spurenweise in ihrer Asche, wenigstens bei einer bestimmten Gruppe von Eiweissstoffen, nämlich den Nukleoalbuminen. Die elementäre Zusammensetzung der verschiedenen Eiweissstoffe ist zwar ein wenig abweichend, aber die Schwankungen bewegen sich doch innerhalb verhältnismässig enger Grenzen. Für die näher studierten, tierischen Eiweissstoffe hat man für die aschefrei gedachte Substanz folgende Grenzwerte gefunden:

Elementäre Zusammensetzung.

C	50,6 —54,5	p. c.
H	6,5 — 7,3	„
N	15,0 —17,6	„
S	0,3 — 2,2	„
P	0,42— 0,85	„
O	21,50—23,50	„

Die Eiweissstoffe sind geruch- und geschmacklos, in den meisten Fällen amorph. Die in den Eiern einiger Fische und Amphibien vorkommenden Kristalloide (Dotterplättchen) bestehen nicht aus reinem, sondern aus stark lezithinhaltigem Eiweiss, wie es scheint an Mineralstoffe gebunden. Aus mehreren Pflanzensamen ist dagegen kristallisierendes Eiweiss[2]) dargestellt worden, und auch die Darstellung von kristallisiertem tierischem Eiweiss gelingt nunmehr leicht (vergl. Serum- und Eialbumin Kap. 6 und 13). In trockenem Zustande stellen die Eiweissstoffe ein weisses Pulver oder gelbliche, harte, in dünnen

Eigenschaften.

[1]) Vergl. Fussnote 3, S. 79.

[2]) Vergl. Maschke, Journ. f. prakt. Chem. **74**; Drechsel ebenda (N. F.) **19**; Grübler ebenda (N. F.) **23**; Ritthausen ebenda (N. F.) **25**; Schmiedeberg, Zeitschr. f. physiol. Chem. **1**; Weyl ebenda **1**.

Schichten durchsichtige Lamellen dar. Einige Eiweissstoffe lösen sich in Wasser, andere dagegen nur in salzhaltigen oder schwach alkalischen, bezw. sauren Flüssigkeiten, während andere wiederum auch in solchen unlöslich sind. Die Lösungen der Eiweissstoffe sind optisch aktiv und drehen die Ebene des polarisierten Lichtes nach links. Alle Eiweissstoffe hinterlassen bei ihrer Verbrennung etwas Asche, und es ist deshalb auch fraglich, ob es überhaupt irgend einen in Wasser ohne Beihilfe von Mineralstoffen löslichen Eiweissstoff gebe. Jedenfalls ist es noch nicht ganz sicher gelungen, einen nativen Eiweisskörper ohne Änderung seiner Zusammensetzung oder Eigenschaften ganz frei von Mineralstoffen zu erhalten [1]).

Allgemeine Eigenschaften der Eiweissstoffe.

Wie oben angegeben sind die Eiweissstoffe amphotere Elektrolyte und zwar sowohl vielsäurige Basen wie vielbasische Säuren. Das Basen- und Säurebindungsvermögen der verschiedenen Eiweissstoffe ist ein verschiedenes, und das maximale Säurebindungsvermögen dürfte vielleicht auch als Unterscheidungsmerkmal verschiedener Eiweissstoffe dienen können (Cohnheim, Erb u. a.)

Die Säurebindungsfähigkeit der Eiweissstoffe ist teils nach physikalischen (Siöqvist, Bugarszky und Liebermann) und teils nach chemischen Methoden (Spiro und Pemsel, Erb, Cohnheim und Krieger, v. Rhorer) studiert worden. Die von Cohnheim und Krieger herrührende Methode besteht darin, dass man das Eiweiss aus saurer (HCl) Lösung mit einem Alkaloidreagenz (phosphorwolframsaurem Kalk) fällt. Die Reaktion verläuft nach der Gleichung: Salzsaures Eiweiss + phosphorwolframsaurer Kalk = phosphorwolframsaures Eiweiss + Chlorkalzium. Die im Filtrate zurückbleibende Säure wird bestimmt, und wenn diese Menge von der bekannten, ursprünglichen Menge Säure in der Eiweisslösung subtrahiert wird, erhält man als Differenz die an Eiweiss gebundene Säure. Wenn man statt des phosphorwolframsauren Salzes Natriumpikrat oder Kaliumquecksilberjodid benutzt, soll diese Methode nach v. Rhorer [2]) die beste der bisher vorgeschlagenen chemischen Methoden sein.

Bestimmung der Säurebindungsfähigkeit.

Aus ihren neutralen Lösungen können die Eiweissstoffe durch Neutralsalze (NaCl, Na_2SO_4, $MgSO_4$, $(NH_4)_2SO_4$ und viele andere) in hinreichender Konzentration ausgesalzen werden. Bei diesem Aussalzen bleiben die Eigenschaften unverändert, und der Vorgang ist insoferne reversibel, als durch Verminderung der Salzkonzentration die Fällung wieder gelöst wird. Die einzelnen Eiweissstoffe verhalten sich demselben Salze gegenüber wesentlich verschieden; aber auch zu einem und demselben Eiweissstoffe verhalten sich die verschiedenen Neutralsalze in verschiedener Weise, indem nämlich einige fällend, andere dagegen trotz ausreichender Löslichkeit überhaupt nicht fällend wirken.

Aussalzen der Eiweissstoffe.

Das Verhalten verschiedener Eiweissstoffe zu einem und demselben Salze, wie z. B. $MgSO_4$ oder $(NH_4)_2SO_4$, hat man vielfach zur Isolierung derselben benützt und man hat hierauf besondere Methoden zur Trennung derselben durch fraktionierte Fällung gegründet. Haslam [3]) hat aber gezeigt, dass diese Methoden

[1]) Vergl. E. Harnack, Ber. d. d. Chem. Gesellsch. **22**, **23**, **25** u. **31**; Werigo, Pflügers Arch **48**; Bülow, Pflügers Arch. **58**; Schulz, Die Grösse des Eiweissmoleküls, Jena 1903.

[2]) Pflügers Arch. **90**; bezüglich der Literatur über diesen Gegenstand kann im übrigen auf: Cohnheim, Chemie der Eiweisskörper, 2. Aufl., S. 107—109 hingewiesen werden.

[3]) Vergl. Cohnheim, Chemie der Eiweisskörper, 2. Aufl. 1904, S. 144—148; Pinkus, Journ. of Physiol. **27**; Pauli, Hofmeisters Beiträge **3**, S. 225; Haslam, Journ. of Physiol. **32**.

an grossen Fehlern leiden und nur bei ganz besonderer Versuchsanordnung brauchbare Resultate geben.

Anders als beim Aussalzen liegen die Verhältnisse bei der Fällung von Eiweisslösungen mit Salzen der schweren Metalle. Die hierbei entstehenden Niederschläge (oft Metallalbuminate genannt) sind, wie man allgemein annimmt, keine echten Verbindungen nach konstanten Verhältnissen, sondern eher als Adsorptionsverbindungen von Eiweiss mit dem Salze anzusehen [1]). Diese Verbindungen sind insoferne irreversibel als durch Verdünnung mit Wasser oder Entfernung des Salzes mittels Dialyse das unveränderte Eiweiss nicht wiedergewonnen wird. Auf der anderen Seite können die Niederschläge, wenigstens in gewissen Fällen, in einem Überschuss der Salzlösung oder der Eiweisslösung sich wieder auflösen, und in dem Sinne ist also der Vorgang ein reversibler.

Metallalbuminate.

Die Ausfällung der Eiweissstoffe wie auch anderer löslichen Proteine durch Salze steht in naher Beziehung zu ihrer kolloidalen Natur, und in dieser Hinsicht kann also auf das in dem Kapitel 2 Gesagte hingewiesen werden. Die Eiweissstoffe diffundieren im allgemeinen nicht oder nur sehr wenig durch eine tierische Membran und sind dementsprechend in den allermeisten Fällen von ausgeprägter kolloidaler Natur im Sinne Grahams. Sie gehören zu den hydrophilen Kolloiden; ihre Lösungen zeigen jedoch alle Übergänge von den typischen kolloidalen zu den echten Lösungen. Als solche Übergänge sind besonders zu bezeichnen die Lösungen der unten zu besprechenden Albumosen und Peptone, welche Lösungen durch geringere Viskosität grössere Filtrations- und Diffusionsfähigkeit, geringere Fällbarkeit durch Alkohol, Nichtkoagulierbarkeit beim Sieden und geringere Neigung zur Ausflockung durch Salzzusätze ausgezeichnet sind.

Eiweissstoffe sind Kolloide.

Die Lösungen (oder Suspensionen) der Eiweissstoffe in Wasser, die Eiweisshydrosole, können durch verschiedene Mittel in Eiweisshydrogele übergeführt werden. Von diesen Mitteln sind hier besonders zu erwähnen: die Ausflockung durch Salze, die Ausfällung mit Alkohol, das Gelatinieren einer Leimlösung beim Erkalten und die durch Enzyme oder Erhitzen bewirkte Koagulation.

Übergang in Hydrogele.

Diejenigen Eiweissstoffe, die der gewöhnlichen Ansicht nach in den tierischen Säften und Geweben vorgebildet sind und aus ihnen mit Erhaltung ihrer ursprünglichen Eigenschaften durch indifferente chemische Mittel isoliert werden können, nennt man *native Eiweissstoffe*. Aus den nativen Eiweissstoffen können durch Erhitzen, durch Einwirkung verschiedener chemischen Reagenzien, wie Säuren, Alkalien, Alkohol u. a., wie auch durch proteolytische Enzyme neue Eiweissmodifikationen mit anderen Eigenschaften entstehen. Diese neuen Eiweissstoffe nennt man zum Unterschied von den nativen *denaturierte Eiweissstoffe*.

Native und denaturierte Eiweissstoffe.

Bei der Ausfällung mit Alkohol ist der Vorgang reversibel, denn der Niederschlag löst sich wieder bei Verdünnung mit Wasser. Durch die Ein-

[1]) Vergl. Galeotti, Zeitschr. f. physiol. Chem. **40**, **42**, **44** u. **48** und Bonamartini und Lombardi ebenda **58**.

wirkung des Alkohols werden indessen die Eiweissstoffe — einige leicht und rasch, andere schwieriger und mehr langsam — verändert; das Eiweiss löst sich dann nicht mehr in Wasser und ist denaturiert worden. Alkoholwirkung.

Beim Erhitzen der Lösung eines nativen Eiweissstoffes wird das Eiweiss bei einer für verschiedene Eiweissstoffe verschiedenen Temperatur denaturiert. Bei passender Reaktion und im übrigen günstigen äusseren Bedingungen, wie z. B. bei Gegenwart von Neutralsalzen, können die meisten Eiweissstoffe dabei in fester Form als geronnenes oder „koaguliertes" Eiweiss sich ausscheiden. Das Hydrosol geht in Hydrogel über; da aber hierbei wie gesagt eine Denaturierung stattfindet, ist der Vorgang irreversibel. Die Temperatur, bei welcher in neutraler, salzhaltiger Lösung die Gerinnung erfolgt, ist für verschiedene Eiweissstoffe eine verschiedene, und man hat in vielen Fällen diese Koagulationstemperatur als gutes Mittel zum Nachweis und zur Trennung verschiedener Eiweissstoffe benützt. Über die Brauchbarkeit dieses Mittels sind indessen die Ansichten etwas geteilt [1]). Verhalten einer Eiweislösung beim Erhitzen.

Eine Denaturierung kann, wie gesagt, auch durch Einwirkung von Säuren, Alkalien oder Salzen der schweren Metalle, in gewissen Fällen sogar durch Wasser allein, ferner durch Einwirkung von Alkohol, Chloroform [2]) und Äther, durch starkes Schütteln (Ramsden [3]) u. a. zustande kommen.

Eine Adsorption von Eiweisskörpern durch Suspensionskolloide, wie Kieselsäure, kolloidales Eisenhydroxyd (Kaolin), kann vielfach stattfinden und zwar in solchem Umfange, dass man zur Enteiweissung einer Lösung des kolloidalen Eisenhydroxyds oder des Schütteln mit Kaolin sich bedienen kann (Rona und Michaelis [4]). Dass die Eiweissstoffe als Schutzkolloide für Suspensionskolloide dienen können, ist schon in dem vorigen Kapitel 2 bei Besprechung der Goldzahl erwähnt worden. Ebenso wird eine Mastixsuspension durch überschüssige Eiweisslösung gegen die fällende Wirkung von Eletrolyten geschützt, während umgekehrt eine Eiweisslösung, mit reichlicher Menge Mastixemulsion gemischt, von verhältnismässig geringen Elektrolytmengen gefällt wird. Auf diesem Verhalten gründet sich eine andere Enteiweissungsmethode von Michaelis und Rona [5]). Eiweissstoffe als Schutzkolloide.

Elektrolytfreie Eiweisslösungen sollen nach Pauli [6]) keine elektrische

[1]) Vergl. Halliburton, Journ. of Physiol. **5** u. **11**; Corin u. Berard, Bull. Acad. Roy. Belg. **15**; Haycraft u. Duggan, Brit med. Journ. 1890 und Proc. Roy. Soc. Edinb. 1889; Corin et Ansiaux, Bull. Acad. Roy. Belg. **21**; L. Frédericq, Zentralbl. f. Physiol. **3**; Haycraft ebenda **4**; Hewlett, Journ. of Physiol. **13**; Duclaux, Annal. Inst. Pasteur **7**. Über die Beziehungen der Neutralsalze zur Hitzegerinnung des Albumins vergl. man ferner J. Starke, Sitz.-Ber. d. Gesellsch. f. Morph. u. Physiol. in München 1897; Pauli, Pflügers Arch. **78**.

[2]) Vergl. Salkowski, Zeitschr. f. physiol. Chem. **31**; Fr. Krüger, Zeitschr. f. Biol. **41**; Loew u. Aso, Bull. Coll. agric. Tokio **4**.

[3]) W. Ramsden Zeitschr. f. physikal. Chem. **47** und Arch. f. (Anat. u.) Physiol. 1894.

[4]) Bioch. Zeitschr. **5**.

[5]) Bioch. Zeitschr. **2**, **3** u. **4**.

[6]) Hofmeisters Beiträge **7**.

Elektrische Ladung.

Ladung besitzen und dementsprechend sollen sie im elektrischen Stromgefälle keine Wanderung zeigen. Nach Zusatz von einer Spur Säure wird das Eiweiss elektropositiv und wird zu der Kathode geführt, während es nach Zusatz von Alkali elektronegativ wird und im elektrischen Strome anodisch wandert. In den natürlichen Flüssigkeiten, wie im Blutserum, ist es elektronegativ geladen, was man durch die Anwesenheit der hier vorherrschenden HO-Ionen erklärt.

Molekulargewicht.

Das Molekulargewicht der Eiweissstoffe hat man nach verschiedenen, mehr oder weniger unsicheren Methoden zu bestimmen versucht[1]). Dass die Eiweissstoffe ein hohes Molekulargewicht haben, scheint sicher zu sein; aber die Angaben über die Grösse desselben schwanken bedeutend. Für die bisher untersuchten eigentlichen Eiweissstoffe hat man Werte, die zwischen 4000—6000—10000 schwanken, gefunden.

Von allgemeinen Eiweissreaktionen gibt es eine grosse Anzahl. Hier können nur die wichtigsten angeführt werden. Um die Übersicht derselben zu erleichtern, werden sie hier auf folgende zwei Gruppen verteilt. Hierzu ist jedoch zu bemerken, dass die Fällungsreaktionen nicht nur für lösliche, eigentliche Eiweissstoffe, sondern auch für andere, lösliche Proteine mehr oder weniger allgemein gültig sind. Die Färbungsreaktionen gelten mit einzelnen, später zu erwähnenden Ausnahmen für Proteine, lösliche oder unlösliche, überhaupt.

a) Fällungsreaktionen der Eiweissstoffe.

Koagulationsprobe.

1. Die Koagulationsprobe. Eine alkalische Eiweisslösung gerinnt beim Sieden nicht, eine neutrale nur teilweise und unvollständig und die Reaktion muss deshalb etwas sauer sein. Man erhitzt die neutralisierte Flüssigkeit zum Sieden und setzt erst nach dem Aufkochen vorsichtig die passende Menge Säure zu. Es entsteht dabei ein flockiger Niederschlag, und das von ihm getrennte Filtrat ist bei richtiger Arbeit wasserklar. Verwendet man zu der Probe verdünnte Essigsäure, so kann man zu der siedend heissen Lösung, je nach dem Eiweissgehalte, auf je 10—15 ccm Flüssigkeit 1, 2 bis 3 Tropfen, wenn vor dem Zusatze jedes neuen Tropfens zum Sieden erhitzt wird, zusetzen. Verwendet man dagegen verdünnte Salpetersäure (von 25 p. c.), so müssen auf die obengenannte Menge Flüssigkeit, ebenfalls erst nach vorausgegangenem Aufkochen, 15—20 Tropfen Salpetersäure zugesetzt werden. Setzt man nur wenige Tropfen Salpetersäure zu, so entsteht eine lösliche Verbindung von Säure und Eiweiss, welche erst von mehr Säure gefällt wird. Einer salzarmen Eiweisslösung soll man erst etwa 1 p. c. NaCl zusetzen, weil die Kochprobe sonst, besonders bei Anwendung von Essigsäure und Gegenwart von nur wenig Eiweiss, leicht missglückt.

2. Fällbarkeit durch Alkohol. Die Lösung darf nicht alkalisch reagieren, sondern muss neutral oder schwach sauer sein. Sie muss ausserdem eine genügende Menge Neutralsalz enthalten.

[1]) Vergl. insbesondere F. N. Schulz, Die Grösse des Eiweissmoleküls. Jena 1903.

3. Von Neutralsalzen, wie Na_2SO_4 oder NaCl, bis zur Sättigung eingetragen, werden einige Eiweissstoffe, aber nicht alle, gefällt. Als allgemeines Fällungsmittel gilt jedoch das Ammoniumsulfat, bis zur Sättigung in der Flüssigkeit gelöst. Bei Gegenwart von freier Essigsäure oder Salzsäure können jedoch auch die obengenannten Salze, NaCl oder Na_2SO_4, in genügender Konzentration ein allgemeines Fällungsmittel für Eiweissstoffe werden. Fällungsreaktionen.

4. Fällbarkeit durch Metallsalze, wie Kupfersulfat, Eisenchlorid, neutrales und basisches Bleiazetat (in nicht zu grosser Menge), Quecksilberchlorid u. a. Hierauf gründet sich die Anwendung des Eiweisses als Gegengift bei Vergiftungen mit Metallsalzen.

5. Fällung durch Mineralsäuren bei Zimmertemperatur. Das Eiweiss wird von den drei gewöhnlichen Mineralsäuren in passender Menge nicht aber von Orthophosphorsäure gefällt. Wird Salpetersäure in einem Reagenzgläschen vorsichtig mit Eiweisslösung überschüttet, so tritt an der Berührungsstelle eine weisse, undurchsichtige Scheibe oder Schicht von gefälltem Eiweiss auf (Hellers Eiweissprobe).

6. Fällbarkeit durch sog. Alkaloidreagenzien. Hierher gehören: die Fällbarkeit durch Metaphosphorsäure und Ferrozyanwasserstoffsäure, welch letztere Reaktion gewöhnlich mit Ferrozyankaliumlösung in essigsaurer Flüssigkeit ausgeführt wird; Fällbarkeit durch Phosphorwolframsäure oder Phosphormolybdänsäure bei Gegenwart von freier Mineralsäure; Fällbarkeit durch Kaliumquecksilberjodid oder Kaliumwismutjodid in einer mit Salzsäure angesäuerten Lösung; Fällbarkeit durch Gerbsäure in essigsaurer Flüssigkeit, wobei zu beachten ist, dass bei Abwesenheit von Neutralsalz oder bei Gegenwart von freier Mineralsäure die Fällung ausbleiben kann und dass man deshalb, um dieselbe hervorzurufen, in diesen Fällen etwas Natriumazetat zusetzen soll; Fällbarkeit durch Pikrinsäure nach Ansäuern mit einer organischen Säure. Das Eiweiss wird ferner gefällt von Trichloressigsäure in einer Konzentration von 2—5 p. c., von Phenol, Salizylsulfonsäure, Nukleinsäure, Taurocholsäure und Chondroitinschwefelsäure bei saurer Reaktion. Fällungsreaktionen.

b) Färbungsreaktionen der Eiweissstoffe.

1. Die Millonsche Reaktion[1]). Eine Lösung von Quecksilber in Salpetersäure, welche etwas salpetrige Säure enthält, gibt in Eiweisslösungen einen Niederschlag, welcher bei Zimmertemperatur langsamer, beim Kochen dagegen rasch rot gefärbt wird und auch der Flüssigkeit eine stärkere oder schwächere rote Farbe geben kann. Auch feste Eiweissstoffe werden von dem Reagenze Millonsche Reaktion.

[1]) Das Reagenz erhält man auf folgende Weise: Man löst 1 Teil Quecksilber in 2 Teilen Salpetersäure von 1,42 spez. Gewicht zunächst in der Kälte, dann unter Erwärmen. Nach vollständiger Lösung des Quecksilbers fügt man zu 1 Vol. der Lösung 2 Vol. Wasser, lässt einige Stunden stehen und giesst die Flüssigkeit vom Bodensatze ab.

in derselben Weise gefärbt. Diese Reaktion, welche durch die Gegenwart einer aromatischen Gruppe im Eiweiss bedingt ist, geben auch das Tyrosin und andere monohydroxylierte Benzolderivate. Nach O. Nasse[1]) verwendet man am besten eine wässerige Lösung von Merkuriazetat, welcher man beim Ausführen der Probe einige Tropfen einer 1prozentigen Lösung von Kalium- oder Natriumnitrit und nötigenfalls ein wenig Essigsäure zusetzt. 2. Xanthoproteinsäurereaktion. Mit starker Salpetersäure geben die Eiweissstoffe in der Siedehitze gelbe Flöckchen oder eine gelbe Lösung. Nach Übersättigen mit Ammoniak oder Alkalien wird die Farbe orangegelb. 3. Die Reaktion von Adamkiewicz. Setzt man einem Gemenge von 1 Vol. konzentrierter Schwefelsäure und 2 Vol. Eisessig ein wenig Eiweiss zu, so wird die Flüssigkeit, langsamer bei Zimmertemperatur und rascher beim Erwärmen, schön rotviolett. Diese Reaktion kommt nach Hopkins und Cole[2]) nur bei Anwendung von glyoxylsäurehaltigem Eisessig zum Vorschein. Nach den genannten Forschern ist es auch besser, Glyoxylsäure zu verwenden, die man sich leicht in der Weise bereiten kann, dass man in starke Oxalsäurelösung etwas Natriumamalgam wirft und nach beendeter Gasentwickelung filtriert. Einer verdünnten wässerigen Lösung der Säure setzt man den Eiweissstoff in Lösung oder in Substanz zu und lässt dann an der Seite des Reagenzglases die Schwefelsäure herunter fliessen. Die Farbe tritt an der Berührungsstelle beider Flüssigkeiten oder bei fester Substanz nach Umschütteln auf. (Leim gibt die Reaktion nicht).

Färbungsreaktionen der Eiweissstoffe.

Eine ähnliche Farbe erhält man mit der Formaldehydreaktion von Acree. Von der Substanz werden 0,01 g erst mit 0,1 ccm Formaldehydlösung (1 : 5000) und dann nach 2—3 Minuten mit etwa 0,5 ccm Schwefelsäure vorsichtig versetzt. An der Grenze der beiden Schichten tritt Violettfärbung auf. Nach O. Rosenheim[3]) gelingt jedoch die Reaktion nur bei gleichzeitiger Gegenwart einer oxydierenden Substanz und man muss also weitere Untersuchungen über diese Reaktion abwarten.

Als weitere Farbenreaktionen sind zu nennen; 4. Die Biuretprobe. Setzt man einer Eiweisslösung erst Kali- oder Natronlauge und dann tropfenweise eine verdünnte Kupfersulfatlösung zu, so nimmt sie mit steigenden Kupfersalzmengen eine erst rötliche, dann rotviolette und zuletzt violettblaue Farbe an. 5. Von konzentrierter Salzsäure kann das Eiweiss beim Erhitzen mit violetter oder, wenn das Eiweiss erst mit warmem Alkohol ausgekocht und mit Äther gewaschen worden (Liebermann[4]), mit einer schön blauen Farbe gelöst werden. Diese blaue Farbe rührt indessen nach Cole[5]) von einer Verunreinigung des Äthers mit Glyoxylsäure her, welche mit der durch die Salzsäure abgespaltenen Tryptophangruppe reagiert. Die violette Farbe des nicht mit

Färbungsreaktionen.

[1]) Vergl. O. Nasse, Sitz.-Ber. d. Naturforsch.-Gesellsch. zu Halle 1879 und Pflügers Arch. **83**; vergl. ferner: Vaubel u. Blum, Journ. f. prakt. Chem. (N. F.) **57**.

[2]) Proc. Roy. Soc. **68**.

[3]) Acree, Amer. chem. Journ. **37**. Rosenheim, Chem. Zentralbl. 1907 **1**. S. 1809. Vergl. auch Dakin, Journ. of biol. Chem. **2**.

[4]) Zentralbl. f. d. med. Wiss. 1887.

[5]) Journ. of. Physiol. **30**.

Äther gereinigten Eiweisses betrachtet man ebenfalls als eine Tryptophanreaktion mit dem aus dem Eiweisse durch Einwirkung der konzentrierten Salzsäure entstandenen Furfurol. In derselben Weise erklärt man die Reaktion 6. mit konzentrierter Schwefelsäure und Zucker in geringer Menge. Die hierbei anftretende schön rote Farbe setzt man nämlich in Verbindung mit einer Furfurolbildung aus dem Zucker. 7. Von p-Dimethylaminobenzaldehyd und konzentrierter Schwefelsäure werden die Eiweissstoffe schön rotviolett oder dunkelviolett gefärbt (O. Neubauer und E. Rohde)[1]).

Mehrere dieser Farbenreaktionen sind, wie Salkowski[2]) gezeigt hat, an die aromatischen oder heterozyklischen Spaltungsprodukte des Eiweisses gebunden. Die Millonsche Reaktion geben nur die Substanzen der Phenolgruppe; die Xanthoproteinsäurereaktion die der Phenolgruppe und das Skatol, bezw. die Indolgruppe. Die Liebermannsche Reaktion rührt nach Cole von der Indolgruppe her, und von derselben Gruppe rühren, wie es scheint, sowohl die Reaktion mit Schwefelsäure und Zucker (Cole) wie die mit Dimethylaminobenzaldehyd (Rohde) her. Die Reaktion von Adamkiewicz geben nur die Stoffe der Indolgruppe. Die Biuretreaktion wird nicht nur mit Proteinen, sondern auch mit vielen anderen Stoffen erhalten. Nach H. Schiff[3]) kommt sie solchen Stoffen zu, welche die Amidogruppen $CONH_2$, $CSNH_2$, $C(NH)NH_2$ oder auch CH_2NH_2 zu einer Anzahl von zwei, entweder direkt durch ihre Kohlenstoffatome oder durch Vermittelung eines dritten Kohlenstoff- oder Stickstoffatomes aneinander gebunden, enthalten. Beispiele solcher Stoffe sind mehrere Diamide oder Aminoamide wie Oxamid, Biuret, Glyzinamid, α- und β-Aminobutyroamid, Asparaginsäureamid u. a., aber die Bedingungen für das Zustandekommen dieser Reaktion in den Eiweissstoffen sind trotzdem noch nicht klar. Die Biuretreaktion ist auch an und für sich kein Beweis für die Proteinnatur einer Substanz — abgesehen davon, dass z. B. das Urobilin eine recht ähnliche Farbenreaktion gibt — und umgekehrt kann ein Eiweissstoff seine Proteinnatur beibehalten, trotzdem er, infolge einer Einwirkung von salpetriger Säure oder einer Ammoniakabspaltung durch Alkaliwirkung, die Biuretreaktion nicht mehr gibt.

Farbenreaktionen.

Einem und demselben Eiweissreagenze gegenüber können verschiedene Eiweissstoffe eine etwas verschiedene Empfindlichkeit zeigen, und es ist aus diesem Grunde nicht möglich, für jede einzelne Reaktion eine für alle Eiweissstoffe zutreffende Empfindlichkeitsgrenze anzugehen. Unter den Fällungsreaktionen nimmt (wenn man von den Peptonen und einigen Albumosen absieht) die Hellersche Probe ihrer Empfindlichkeit (wenn sie auch nicht die empfindlichste Reaktion ist) und leichten Ausführung wegen einen hervorragenden Platz ein. Unter den Fällungsreaktionen dürften sonst die Fällung mit basischem Bleiazetat (bei sehr vorsichtiger und korrekter Arbeit), mit Alkohol, wie auch die Reaktionen unter Nr. 6, die empfindlichsten sein. Die Farbenreaktionen 1—4 zeigen eine mit der Reihenfolge in welcher sie angeführt worden, abnehmende Empfindlichkeit[4]).

Empfindlichkeit der Eiweissreaktionen.

Keine Eiweissreaktion ist an und für sich charakteristisch, und bei der Untersuchung auf Eiweiss darf man deshalb auch nicht mit einer einzigen Reaktion sich begnügen. Es müssen vielmehr stets mehrere Fällungs- und Färbungsreaktionen in Anwendung kommen.

[1]) Zeitschr. f. physiol. Chem. **44**.

[2]) Zeitschr. f. physiol. Chem. **12**.

[3]) Ber. d. d. Chem. Gesellsch. **29** u. **30**.

[4]) Über die Fällungs- und Färbungsreaktionen der Eiweissstoffe mit Anilinfarbstoffen liegen ausführliche Untersuchungen von M. Heidenhain, Pflügers Arch. **90** u. **96** vor.

Zur quantitativen Bestimmung der gerinnbaren Eiweissstoffe kann man mit Vorteil der Kochprobe mit Essigsäure sich bedienen, welche Probe bei sorgfältiger Arbeit sehr genaue Resultate liefert. Man setzt der eiweisshaltigen Flüssigkeit 1—2 p. c. Kochsalz zu oder man verdünnt sie bei reichlicherem Eiweissgehalte mit einer passenden Menge Kochsalzlösung von obigem Prozentgehalte nnd neutralisiert dann genau mit Essigsäure. In kleinen abgemessenen Portionen der neutralisierten Flüssigkeit bestimmt man dann die Menge Essigsäure, die der vorher im Wasserbade erhitzten Portion zugesetzt werden muss, damit die Ausscheidung des Eiweisses so vollständig werde, dass das Filtrat mit der Hellerschon Probe keine Eiweissreaktion gibt. Darauf erhitzt man eine abgewogene oder abgemessene, grössere Flüssigkeitsmenge im Wasserbade, setzt dann allmählich unter Umrühren die berechnete Menge Essigsäure zu und erhitzt noch einige Zeit. Man filtriert nun, wäscht mit Wasser aus, extrahiert dann mit Alkohol und endlich mit Äther, trocknet, wägt, äschert ein und wägt von neuem. Bei richtiger Arbeit darf das Filtrat keine Reaktion mit der Hellerschen Probe geben. Diese Methode eignet sich für die allermeisten Fälle und besonders für solche, in welchen man das Filtrat behufs der quantitativen Bestimmung anderer Stoffe weiter verarbeiten will.

Quantitative Eiweissbestimmung mittelst der Kochprobe.

Zur quantitativen Bestimmung kann auch die Ausfällung des Eiweisses mit Alkohol benutzt werden. Die Flüssigkeit wird erst genau neutralisiert, nötigenfalls mit etwas NaCl versetzt und darauf soviel Alkohol zugefügt, dass der Gehalt an wasserfreiem Alkohol 70 bis 80 Vol. p. c. beträgt. Der Niederschlag wird nach 24 Stunden auf dem Filtrum gesammelt, mit Alkohol und Äther extrahiert, getrocknet, gewogen, eingeäschert und der Rückstand gewogen. Diese Methode ist nur brauchbar, wenn die Flüssigkeit ausser Eiweiss keine in Alkohol unlöslichen organischen Substanzen, wie z. B. Glykogen, enthält.

Quantitative Eiweissbestimmung mit Alkohol.

Bei Anwendung sowohl dieser Methode wie der vorigen können sehr kleine Eiweissmengen in dem Filtrate zurückbleiben. Diese Spuren können in der Weise bestimmt werden, dass man die Filtrate genügend konzentriert, etwa ausgeschiedenes Fett durch vorsichtiges Schütteln mit Äther entfernt und darauf mit Gerbsäurelösung fällt. Von dem mit kaltem Wasser gewaschenen und dann getrockneten Gerbsäureniederschlage können rund 63 p. c. als Eiweiss berechnet werden.

In vielen Fällen kommt man zu guten Resultaten, wenn man sämtliches Eiweiss mit Gerbsäure ausfällt und den gewaschenen Niederschlag zur Stickstoffbestimmung nach Kjeldahl verwendet. Durch Multiplikation des gefundenen Stickstoffes mit 6,25 erhält man die Menge des Eiweisses.

Zur Abscheidung des Eiweisses aus einer Flüssigkeit kann man in den meisten Fällen die Kochprobe mit Essigsäure verwenden. Kleine, in Lösung zurückbleibende Reste von Eiweiss können durch Sieden mit eben gefälltem Bleikarbonat oder mit Ferriazetat nach einem von F. Hofmeister näher angegebenen Verfahren[1]) entfernt werden. Muss man das Kochen einer Flüssigkeit vermeiden, so kann man das Eiweiss durch sehr vorsichtigen Zusatz von Bleiazetat oder durch Zusatz von Alkohol ausfällen. Enthält die Flüssigkeit Stoffe, welche, wie das Glykogen, von Alkohol gefällt werden, so entfernt man das Eiweiss durch abwechselnden Zusatz von Kaliumquecksilberjodid und Salzsäure (vergl. Kap. 8, die Glykogenbestimmung) oder auch mit Trichloressigsäure nach Obermayer und Fränkel[2]). In neuerer Zeit haben Michaelis und Rona neue Methoden zur Entfernung des Eiweisses mit Kaolin, gelöstem kolloidalem Eisenhydroxyd oder mit Mastixemulsion angegeben. Die diesen Methoden zugrunde liegenden Prinzipien sind schon in dem obigen, S. 95, erwähnt worden und bezüglich ihrer praktischen Handhabung wird auf die dort zitierten Arbeiten hingewiesen.

Abscheidung des Eiweisses aus einer Flüssigkeit.

[1]) Zeitschr. f. physiol. Chem. **2** u. **4**.

[2]) Obermayer, Wien. med. Jahrb. 1888; Fränkel, Pflügers Arch. **52** u. **55**.

Sowohl bei der Abscheidung des Eiweisses wie bei der quantitativen Bestimmung desselben durch die Kochprobe hat man darauf zu achten, dass nach SPIRO [1]) mehrere stickstoffhaltige Substanzen, wie Piperidin, Pyridin, Harnstoff u. a. die Koagulation des Eiweisses stören können.

Übersicht der wichtigsten Eigenschaften der verschiedenen Hauptgruppen von Eiweissstoffen.

Da man noch nicht die Charakterisierung der verschiedenen Eiweissgruppen auf einer verschiedenen Konstitution basieren kann, legt man im allgemeinen einer solchen Charakterisierung die verschiedenen Löslichkeits- und Fällbarkeitsverhältnisse derselben zugrunde. Da aber in diesen Hinsichten keine scharfen Unterschiede zwischen den verschiedenen Gruppen bestehen, können auch keine scharfen Grenzen zwischen ihnen gezogen werden.

Albumine. Diese Eiweissstoffe sind in Wasser löslich und werden durch Zusatz von ein wenig Säure oder Alkali nicht gefällt. Von grösseren Mengen Mineralsäure wie auch von Metallsalzen werden sie dagegen niedergeschlagen. Die Lösung in Wasser gerinnt beim Sieden bei Gegenwart von Neutralsalzen, während eine möglichst salzarme Lösung dagegen beim Sieden nicht gerinnt. Trägt man in die neutrale Lösung in Wasser NaCl oder $MgSO_4$ bis zur Sättigung bei Zimmertemperatur oder bei $+ 30^0$ C hinein, so entsteht kein Niederschlag, setzt man dagegen der mit Salz gesättigten Lösung Essigsäure zu, so scheidet sich das Eiweiss aus. Von Ammoniumsulfat in Substanz, bis zur Halbsättigung eingetragen, wird eine Albuminlösung bei Zimmertemperatur nicht gefällt. Die Albumine sind unter den bisher untersuchten nativen Eiweisskörpern die schwefelreichsten (1,6—2,2 p. c. Schwefel). So weit man sie bisher untersucht hat, liefern sie bei der Säurehydrolyse kein Glykokoll.

Eigenschaften der Albumine.

Globuline. Diese Eiweisskörper sind in der Regel unlöslich in Wasser, lösen sich aber in verdünnten Neutralsalzlösungen. Diese Lösungen scheiden im allgemeinen bei genügender Verdünnung mit Wasser das Globulin wieder unverändert aus; beim Erhitzen gerinnen sie. Die Globuline lösen sich in Wasser bei Zusatz von sehr wenig Säure oder Alkali und bei Neutralisation des Lösungsmittels scheiden sie sich wieder aus. Die Lösung in Minimum von Alkali wird meistens von Kohlensäure gefällt; von überschüssiger Kohlensäure kann aber der Niederschlag in der Regel wieder gelöst werden. Die neutralen, salzhaltigen Lösungen werden beim Sättigen mit NaCl oder $MgSO_4$ in Substanz bei Zimmertemperatur je nach der Art des Globulins teilweise oder vollständig gefällt. Von Ammoniumsulfat, bis zur halben Sättigung eingetragen, werden sie regelmässig gefällt. Die Globuline enthalten eine mittlere Menge Schwefel, meistens nicht unter 1 p. c. Zum Unterschied von den Albuminen liefern sie unter den hydrolytischen Spaltungsprodukten auch Glykokoll.

Eigenschaften der Globuline.

[1]) Zeitschr. f. physiol. Chem. **30**.

Nach der Ansicht von J. STARKE[1]) sollen die Globuline nicht an sich in verdünnter Salzlösung löslich sein, sondern Alkalieiweissverbindungen darstellen, deren Löslichkeit in Säuren dadurch bedingt ist, dass die Salze die Anzahl der freien HO-Ionen vermehren. Diese Ansicht ist indessen für mehrere Globuline nicht zutreffend und scheint überhaupt nicht begründet zu sein.

Eine scharfe Grenze zwischen Globulinen und Albuminen kann man nicht ziehen, was besonders daraus hervorgeht, dass die Albumine zu Ähnlichkeit mit den Globulinen umgewandelt werden können. Die Möglichkeit einer solchen Umwandlung von Ovalbumin in Globulin hatte schon STARKE auf Grund seiner Beobachtungen behauptet. Dass auch eine scheinbare Umwandlung des Serumalbumins in Serumglobulin durch schwache Alkalieinwirkung in der Wärme unter Abspaltung von Schwefel geschehen kann, hat MOLL[2]) durch noch mehr überzeugende Versuche sowohl mit Blutserum wie mit kristallisiertem Serumalbumin gezeigt. Nach MOLL entsteht aus dem Serumalbumin erst Pseudoglobulin und dann aus diesem Euglobulin (vergl. Kap. 6). Die so gewonnenen, künstlichen Globuline hatten den Schwefelgehalt und die Eigenschaften der natürlichen.

Umwandlung von Albumin in Globulin.

Dass es hier nur um eine Änderung der äusseren Eigenschaften der Albumine zu grösserer Ähnlichkeit mit denjenigen der Globuline und nicht um einen wahren Übergang des Albumins in Globulin sich handelt, ist klar, indem nämlich aus dem glykokollfreien Albumin nicht durch schwache Alkalieinwirkung glykokollhaltiges Globulin hervorgehen kann. Es ist dies ein lehrreiches Beispiel von der untergeordneten Bedeutung der Löslichkeits- und Fällbarkeitsverhältnisse als Unterscheidungsmerkmale zwischen verschiedenen Gruppen von Eiweissstoffen.

Scheinbare Globulinbildung.

Ebenso schwer wie zwischen Globulinen und Albuminen lässt sich eine scharfe Grenze zwischen Globulinen und Albuminaten ziehen. Mehrere Globuline gehen äusserst leicht durch Einwirkung von sehr wenig Säure, wie auch beim Stehen unter Wasser in ausgefälltem Zustande, in Albuminate über und werden dabei unlöslich in Neutralsalzlösung. OSBORNE[3]), welcher diese Verhältnisse am eingehendsten an dem Edestin (aus Hanfsamen) studiert hat, betrachtet das in Salzlösung unlöslich gewordene Globulin „Globan“ als eine Zwischenstufe bei der Albuminatbildung, welche durch die hydrolysierende Wirkung der H-Ionen des Wassers, bezw. der Säure entsteht.

Veränderlichkeit der Globuline.

Phosphoproteine bezeichnet eine Gruppe von phosphorhaltigen Eiweissstoffen, die im Tier- und Pflanzenreiche verbreitet vorkommen und welche teils die Nukleoalbumine und teils die wenig studierten Lezithalbumine umfasst.

Phosphoproteine.

Nukleoalbumine nennt man Eiweissstoffe, die wie ziemlich starke Säuren sich verhalten, in Wasser fast unlöslich, aber in schwach alkalischen Flüssig-

[1]) Zeitschr. f. Biol. **40** u. **42**. Bezüglich abweichender Ansichten vergl. man: WOLFF u. SMITS ebenda **41**; OSBORNE Fussnote 3; HAMMARSTEN, Ergebn. d. Physiol. **1**, Abt. **1**.

[2]) HOFMEISTERS Beiträge **4** u. **7**.

[3]) Zeitschr. f. physiol. Chem. **33**.

keiten leicht löslich sind und bei vollständiger Abwesenheit von Lezithin noch Phosphor enthalten. Bezüglich ihrer Löslichkeits- und Fällbarkeitsverhältnisse stehen einige den Globulinen sehr nahe. Andere stehen den Alkalialbuminaten näher, unterscheiden sich aber von beiden vor allem dadurch, dass sie Phosphor im Eiweissmoleküle enthalten. Durch ihren Gehalt an Phosphor stehen sie wiederum den Nukleoproteiden näher, unterscheiden sich aber von ihnen dadurch, dass sie bei ihrer Spaltung keine Purinbasen liefern. Bisher hat man auch aus den Nukleoalbuminen keine, den Nukleinsäuren entsprechenden eiweissfreien Pseudonukleinsäuren, sondern nur phosphorreiche Säuren erhalten, die immer Eiweissreaktionen gaben (Levene und Alsberg; Salkowski, Reh[1]). Aus dem Grunde können die Nukleoalbumine nicht den Proteiden zugezählt werden. Bei der Pepsinverdauung hat man aus den meisten Nukleoalbuminen einen phosphorreicheren Eiweissstoff abspalten können, den man Para- oder Pseudonuklein genannt hat. Die Annahme, dass das Pseudonuklein eine Verbindung von Eiweiss mit Metaphosphorsäure sei, hat durch die Untersuchungen von Giertz[2]) als unrichtig sich erwiesen. Die Nukleoalbumine scheinen regelmässig etwas Eisen zu enthalten.

Nukleoalbumine.

Die Abscheidung von Pseudonuklein bei der Pepsinverdauung ist allerdings für die Nukleoalbumingruppe charakteristisch; das Nichtauftreten einer Pseudonukleinfällung schliesst aber nicht ganz die Anwesenheit eines Nukleoalbumins aus. Ob und in welchem Umfange eine solche Abspaltung stattfindet, hängt nämlich von der Intensität der Pepsinverdauung, von dem Säuregrade und der Relation zwischen Nukleoalbumin und Verdauungsflüssigkeit ab. Die Ausscheidung eines Pseudonukleins kann also, wie Salkowski gezeigt hat, selbst bei der Verdauung des gewöhnlichen Kaseins ausbleiben, und aus dem Frauenmilchkasein haben einige überhaupt kein Pseudonuklein erhalten (Wróblewski u. a.). Auch bei der Verdauung von pflanzlichem Nukleoalbumin hängt es, wie Wiman[3]) gezeigt hat, von der Versuchsanordnung ab, ob man viel oder kein Pseudonuklein erhält. Das für diese Gruppe von Eiweissstoffen wesentlichste ist also der Gehalt an Phosphor und die Abwesenheit von Purinbasen unter den Spaltungsprodukten derselben.

Abspaltung von Pseudonuklein.

Die Nukleoalbumine können leicht teils mit Nukleoproteiden und teils mit phosphorhaltigen Glykoproteiden verwechselt werden. Von jenen unterscheiden sie sich dadurch, dass sie beim Sieden mit Säuren keine Purinbasen liefern, von diesen dagegen dadurch, dass sie bei derselben Behandlung keine reduzierende Substanz geben. Der am eingehendsten studierte Vertreter dieser Gruppe ist das in einem folgenden Kapitel ausführlicher zu besprechende Milchkasein.

Lezithalbumine. Bei der Darstellung gewisser Eiweissstoffe erhält man oft stark lezithinhaltige Produkte, aus denen das Lezithin äusserst schwierig oder nur unvollständig mit Alkohol-Äther zu entfernen ist. Ein solcher, stark lezithinhaltiger Eiweissstoff ist das Ovovitellin (Kap. 13), welches Hoppe-Seyler als eine Verbindung zwischen Eiweiss und Lezithin aufgefasst hat. Andere

Lezithalbumine.

[1]) Levene u. Alsberg, Zeitschr. f. physiol. Chem. **31**; Salkowski ebenda **32**; Levene ebenda **32**; A. Reh, Hofmeisters Beiträge **11**.

[2]) Giertz, Zeitschr. f. physiol. Chem. **28**.

[3]) Salkowski, Pflügers Arch. **63**; Wróblewski, Beiträge zur Kenntnis des Frauenkaseins. Inaug.-Diss. Bern 1894; Wiman, Upsala Läkaref. Förh. (N. F.) **2**.

ähnliche Substanzen kommen im Fischei vor. Die letztgenannten Lezithalbumine zeigen oft die Löslichkeitsverhältnisse der Globuline und sind also in verdünnter Kochsalzlösung leicht löslich. Wie leicht aber diese Löslichkeit verändert werden kann, geht aus dem Verhalten des Nukleoalbumins des Barscheies hervor. Dieses Nukleoalbumin, welches reichliche Mengen Lezithin enthält, ist leicht löslich in verdünnter NaCl-Lösung, wird aber bei Zimmertemperatur durch 0,1 % HCl fast momentan und ohne Abspaltung von Lezithin derart verändert, dass es in verdünnter Kochsalzlösung unlöslich wird (HAMMARSTEN). Andere lezithinhaltige Eiweissstoffe hat LIEBERMANN[1]) als unlösliche Rückstände bei der Pepsinverdauung von Magenschleimhaut, Leber, Nieren, Lungen und Milz erhalten. Er betrachtet sie als Verbindungen von Eiweiss und Lezithin und nennt sie Lezithalbumine. Weitere Untersuchungen über diese Stoffe sind wünschenswert.

Lezithalbumine.

Aus in Wasser emulgiertem Lezithin und einer dialysierten Lösung von Ovalbumin oder dialysiertem Blutserum kann man, wie MAYER und TERROINE[2]) gezeigt haben, Niederschläge erhalten, welche in gewissen Hinsichten den Lezithalbuminen ähneln, während sie in anderen so wesentlich anders sich verhalten, dass man nicht berechtigt ist, diese Niederschläge als Lezithalbumine zu bezeichnen.

Bezüglich der Menge der durch Hydrolyse abspaltbaren Aminosäuren hat man bisher nichts für die Phosphoproteine besonders Charakteristisches, welches sie von anderen Gruppen unterscheiden, gefunden. Die Glieder dieser Gruppe weichen auch nicht unwesentlich von einander ab, indem man z. B. Glykokoll aus dem Vitellin, nicht aber aus dem Kasein abgespaltet hat.

Phosphoproteine.

Der Übersicht halber folgt auf S. 105 eine tabellarische Übersicht der aus den obigen 3 Hauptgruppen von Eiweissstoffen gewonnenen Mengen von Aminosäuren, wobei zu beachten ist, dass die Zahlen in Anbetracht der grossen Schwierigkeiten der quantitativen Bestimmungen nicht als genaue, sondern wesentlich als Minimalwerte anzusehen sind. Als Vertreter der Globulingruppe ist auch das Fibrin, welches ein geronnenes Globulin ist, und als Vertreter der Phosphoproteingruppe auch das (allerdings nicht ganz reine) Ovovitellin angeführt worden. Die Zahlen beziehen sich auf 100 Teile Substanz.

Die im Pflanzenreiche vorkommenden Proteine entsprechen zum Teil den nun beschriebenen 3 Gruppen von tierischen Eiweissstoffen. Unter ihnen sind namentlich die Globuline reichlich vertreten, und als einen Repräsentanten derselben kann man besonders das kristallisierende Edestin aus Hanfsamen hervorheben. Inwieweit die phosphorhaltigen pflanzlichen Eiweissstoffe ihren Phosphorgehalt nur Beimengungen zu verdanken haben oder den tierischen Phosphoproteinen gleichzustellen sind, ist noch nicht hinreichend klargelegt worden. Dagegen gibt es unzweifelhaft einige pflanzliche Eiweissstoffe, welche in keine der obigen Gruppen eingeführt werden können, nämlich das Gliadin aus den Getreidearten und das Zein aus Maiskörnern, welche Proteine in

Pflanzliche Eiweissstoffe.

[1]) HOPPE-SEYLER, Med. chem. Unters. 1868; auch Zeitschr. f. physiol. Chem. **13** S. 479; HAMMARSTEN, Skand. Arch. f. Physiol. **17**; LIEBERMANN, PFLÜGERS Arch. **50** u. **54**.

[2]) Compt. rend. soc. biol. **62**.

	Laktalbumin[1]	Serumalbumin[4]	Ovalbumin[5]	Serumglobuline[2]	Fibrin[11]	Kasein[2]	Vitellin[10]
Glykokoll	0,0	0,0	0,0	3,5	3,0	0,0	1,1
Alanin	2,5	2,7	2,1	2,2	3,6	0,9	+
Valin	0,9			+	1.0	1,0	2,4
Leuzin		20,0	6,1 } 17[6]	18,7	15,0	10,5	11,0
Serin		0,6	1,1		0,8	0,23	
Asparaginsäure	1,0	3,1	1,5	2,5	2,0	1,2	0,5
Glutaminsäure	10,1	7,7[2]	8,0	8,5	10,4	11,1	12,2
Zystin		2,53[3]	0,3[3]	1,51[3]	1,17[3]	0,07[3]	
Phenylalanin	2,4	3,1	4,4	3,8	2,5	3,2	2,8
Tyrosin	0,85	2,1	2,4[3]	2.5	3,5	4,5	1,6
Prolin	4,0	1,04	2,25	2,8	3,6	3,1	3,3
Oxyprolin						0,25	
Tryptophan						1,5[9]	
Histidin						2,59[8]	
Arginin					3,0[7]	4,84[8]	
Lysin					4.0[7]	5,80[8]	

Spaltungsprodukte tierischer Albumine und Globuline.

[1]) Abderhalden u. H. Pribram, Zeitschr. f. physiol. Chem. **21**. [2]) Abderhalden, Lehrb. d. physiol. Chem. 1906. [3]) K. Mörner, Zeitschr. f. physiol. Chem. **34**. [4]) Abderhalden ebenda **37**. [5]) Abderhalden u. Pregl, ebenda **46**. [6]) Levene u. Beatty, Bioch. Zeitschr. **4**. [7]) F. Kutscher, Endprodukte der Trypsinverd. Habit. Schrift. Marburg 1899. [8]) E. Hart, Zeitschr. f. physiol. Chem. **33**. [9]) Hopkins u. Cole, Journ. of Physiol. **27**. [10]) Abderhalden u. Hunter, Zeitschr. f. physiol. Chem. **48**. [11]) Abderhalden u. Voitinovici ebenda **52** S. 371.

	Edestin[1]	Legumin[3]	Hordein		Gliadin		Zein	
			a[4]	b[5]	a[6]	b[7]	a[8]	b[9]
Glykokoll	3,8	0,38	0,0		0,02	0,9	0,0	
Alanin	3,6	2,08	0,43	1,34	2,0	2,66	2,23	
Valin	+	1,0[2]	0,13	1,40	0,21	0,33	0,29	
Leuzin	20,9	8,0	5,67	7,0	5,61	6,00	18,60	
Serin	0,33	0;53		0,10	0,13	0,12	0,57	
Asparaginsäure	4,5	5,3		1,32	0,5	1,24	1,41	
Glutaminsäure	6,3	13,8	36,35	41,32	37,33	31,5	18,28	
Zystin	0,25				0,45			
Phenylalanin	2,4	3,75	5,03	5,48	2,35	2,6	4,87	
Tyrosin	2,1	1,55	1,67	4,0	1,20	2,37	3,55	10,1[9]
Prolin	1,7	3,22	13,73	5,88	7,06	2,4	6,53	
Oxyprolin	2,0		+					
Tryptophan	+	+			+	1,0	0,0	
Histidin	1,1	2,42	1,28	0,51	0,61	1,7	0.43	
Arginin	11,7	10,12	2,16	3,14	3,16	3,4	1,16	
Lysin	1,0	4,29	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	
Ammoniak		1,49	4,87	4,34	5,11		3,61	

Spaltungsprodukte pflanzlicher Eiweissstoffe.

[1]) Abderhalden, Zeitschr. f. physiol. Chem. **37** u. **40**. [2]) Abderhalden u. Babkin, ebenda **47**. [3]) Osborne u. Clapp, Journ. of biol. Chem. **3**. [4]) Dieselben, Amer. Journ. of Physiol. **19**. [5]) Kleinschmidt, Zeitschr. f. physiol. Chem. **54**. [6]) Osborne u. Clapp, Amer. Journ. of Physiol. **17**. [7]) Abderhalden u. Samuely, Zeitschr. f. physiol. Chem. **44** und Abderhalden, Lehrb. d. physiol. Chem. 1906. [8]) Osborne u. Clapp, Amer. Journ. of Physiol. **19**. [9]) Kutscher Zeitschr. f. physiol. Chem. **38**.

Alkohol löslich sind. Sie sind ausserdem dadurch gekennzeichnet, dass sie kein Lysin liefern.

In der hier auf S. 105 unten mitgeteilten tabellarischen Übersicht der Spaltungsprodukte einiger vegetabilischen Eiweissstoffe sind in den Fällen, wo die Analysenresultate zweier Forscher untereinander etwas stärker abweichen, die abweichenden Zahlen nebeneinander gestellt. Das Edestin stammt von Hanfsamen, das Legumin von Erbsen, das Hordein von Gerste, das Gliadin von Weizen und das Zein von Mais her.

Koagulierte Eiweissstoffe. Das Eiweiss kann auf verschiedene Weise wie durch Erhitzen, durch Einwirkung von Alkohol, besonders bei Gegenwart von Neutralsalz, von Chloroform, Äther, Metallsalzen, ferner durch anhaltendes Koagulierte Eiweiss stoffe. Schütteln seiner Lösung (Ramsden)[1]) und in gewissen Fällen, wie bei dem Übergange von Fibrinogen in Fibrin (vergl. Kap. 6), durch Enzyme in den geronnenen Zustand übergeführt werden. Die Natur des bei der Gerinnung stattfindenden Vorganges ist nicht sicher bekannt. Die geronnenen Eiweissstoffe sind unlöslich in Wasser, Neutralsalzlösung und verdünnten Säuren, bezw. Alkalien bei Zimmertemperatur. Von weniger verdünnten Säuren oder Alkalien werden sie besonders in der Wärme gelöst und in Albuminate umgewandelt.

Koagulierte Eiweissstoffe scheinen aber auch in den tierischen Geweben vorzukommen. Man findet wenigstens in vielen Organen, wie in der Leber und anderen Drüsen, Eiweissstoffe, die weder in Wasser, verdünnten Salzlösungen oder sehr verdünntem Alkali löslich sind und die erst unter Denaturierung von etwas stärkerem Alkali gelöst werden.

Histone sind basische Eiweissstoffe, die gewissermassen zwischen den viel stärker basischen Protaminen (s. unten) und den eigentlichen Eiweissstoffen stehen. Ihr Gehalt an Stickstoff wechselt von 16,5—19,8 p. c. und ist in einigen Histonen nicht höher als in anderen, namentlich pflanzlichen Eiweissstoffen. Dagegen sind sie nach Kossel und Kutscher und Lawrow reicher an basi- Histone. schem Stickstoff und insbesondere liefern sie mehr Arginin als andere Eiweissstoffe. Kossel hat als erster einen besonderen, stickstoffreichen Eiweissstoff (aus den roten Blutkörperchen des Gänseblutes) isoliert, der von Ammoniak gefällt wird und wegen seiner Ähnlichkeit in gewissen Hinsichten mit dem Pepton (im älteren Sinne) von ihm Histon genannt wurde. Dann hat man als Histone untereinander recht verschiedenartige Substanzen beschrieben, die man aus Nukleohiston (Lilienfeld), Hämoglobin (Globin nach Schulz), Spermatozoen von Makrele (Skombron nach Bang), Kabeljau (Gadushiston nach Kossel und Kutscher), Quappe (Lotahiston, Ehrström) und Seeigel (Arbacin, Mathwes) gewonnen hat und die wahrscheinlich nicht alle, besonders nicht das obengenannte Globin, wahre Histone sind[2]).

[1]) Archiv f. (Anat. u.) Physiol. 1894.

[2]) Kossel, Zeitschr. f. physiol. Chem. 8 und Sitz.-Ber. d. Gesellsch. zur Beförd. d. ges. Wiss. zu Marburg 1897; Kossel u. Kutscher ebenda 1900 und Zeitschr. f. physiol.

Die Histone haben in den Fällen, in welchen man sie darauf geprüft hat, als schwefelhaltig sich erwiesen, aber sie geben nicht (wenigstens nicht alle) die Schwefelbleireaktion mit Alkali und Bleiazetat. Sie geben die Biuretreaktion, aber regelmässig eine nur schwache Millonsche Reaktion. Das von Kossel zuerst studierte Gänsebluthiston zeigte unter anderem folgende drei Reaktionen. Die neutrale salzfreie Lösung: 1. gerann nicht beim Sieden, 2. gab mit Ammoniak einen im Überschuss des Fällungsmittels unlöslichen Niederschlag, 3. gab mit Salpetersäure einen Niederschlag, der beim Erwärmen verschwand und beim Erkalten wieder zum Vorschein kam. Reaktionen.

Diesen drei Reaktionen gegenüber zeigen indessen die verschiedenen Histone ein ungleiches Verhalten, und diese Reaktionen sind also nicht für das Histon spezifisch. Dagegen scheinen alle Histone durch Alkaloidreagenzien bei neutraler Reaktion gefällt zu werden und sie rufen ferner in Eiweisslösungen Fällungen hervor. Diese zwei Reaktionen sind indessen ebenfalls nicht spezifisch für die Histone, denn die Protamine verhalten sich in derselben Weise. Von diesen letzteren unterscheiden sich jedoch die Histone durch einen viel geringeren Gehalt an Basenstickstoff wie auch wahrscheinlich immer durch einen Gehalt an Schwefel. Auch wahre Eiweissstoffe, wie das „Edestan“ Osbornes[1]), können indessen die obengenannten zwei Reaktionen geben, und es ist also nicht möglich, durch qualitative Reaktionen allein eine Substanz sicher als ein Histon zu charakterisieren. Auch der grosse Gehalt der Histone an basischem Stickstoff und besonders an Arginin ist kein sicheres Unterscheidungsmerkmal. Das Histon liefert höchstens etwas mehr als 40 p. c. basischen Stickstoff; aber etwa dieselbe Menge, 39 p. c., vom Gesamt-N., liefert eine Heteroalbumose. Das Gadushiston liefert höchstens 14 bis 15,5 p. c. Arginin und das Lotahiston nur 12 p. c. davon. Reicher an Arginin als irgend ein Histon ist das Pflanzeneiweiss Exzelsin mit 16,02 p. c. Arginin (Osborne und Clapp[2]). Das für die Histone Charakteristische scheint nach Kossel darin zu liegen, dass sie die obengenannten Reaktionen geben und gleichzeitig einen hohen Gehalt an Hexonbasen, namentlich Arginin, zeigen. Der Argininstickstoff beträgt etwa 25, der Lysin-N 7—8,5 und der Histidin-N 1,8—4,5 p. c. von dem Gesamtstickstoffe. Es ist auch bisher kein anderes Eiweiss, ausser gewissen Protaminen, bekannt, welches gleichzeitig so viel Arginin und Lysin wie die Histone liefert. Bei der Hydrolyse liefern die Histone, wie die eigentlichen Eiweissstoffe und zum Unterschied von den Protaminen, eine grosse Anzahl von Monoaminosäuren. Abderhalden und Rona[3]) erhielten aus Thymushiston: Leuzin 11,8 Alanin

Reaktionen der verschiedenen Histone.

Stickstoffverteilung.

Chem. **31**; Lawrow ebenda **28** und Ber. d. d. chem. Gesellsch. **34**; Lilienfeld, Zeitschr. f. physiol. Chem. **18**; Schulz ebenda **24**; Bang ebenda **27**; Ehrström ebenda **32**; Mathews ebenda **23**.

[1]) Zeitschr. f. physiol. Chem. **33**.

[2]) Amer. Journ. of Physiol. **19**.

[3]) Zeitschr. f. physiol. Chem. **41**.

3,46, Glykokoll 0,50, Prolin 1,46, Phenylalanin 2,20, Tyrosin 5,20 und Glutaminsäure 0,53 p. c.

Bei der Pepsinverdauung liefern nach KOSSEL und PRINGLE[1]) die Histone sog. Histopepton, welches ebenfalls reichlich 25 p. c. von dem Gesamtstickstoffe als Argininstickstoff enthält. Dieses Histopepton gibt zum Unterschied von den Protaminen mit Eiweiss in neutraler oder ammoniakalischer Lösung keine Niederschläge, wird aber bei neutraler Reaktion von Natriumpikrat gefällt. Diese Eigenschaft wird zu seiner Isolierung benützt.

Histopepton.

Nach KOSSEL sind die Histone wahrscheinlich Zwischenglieder zwischen Protaminen und Eiweissstoffen bei dem Abbau der letzteren, und wenn dies der Fall ist, kann es kein Wunder nehmen, wenn man keine scharfen Unterschiede zwischen Histon und Eiweiss gefunden hat und wenn man folglich keine klare und präzise Definition des Begriffes Histon geben kann.

Das von FLEROFF in der Thymusdrüse gefundene Parahiston liefert so wenig basischen Stickstoff, dass es offenbar nicht zu der Histongruppe gehört (KOSSEL und KUTSCHER[2]).

Protamine. In naher Beziehung zu den eigentlichen Eiweissstoffen stehen die von MIESCHER entdeckten Protamine, welche von KOSSEL als die einfachsten Eiweissstoffe oder als Kerne der Proteine bezeichnet wurden. Bisher hat man sie nur in Fischsperma in Verbindung mit Nukleinsäure gefunden[3]) und die Untersuchungen von KOSSEL und WEISS[4]) haben es sehr wahrscheinlich gemacht, dass das Material, aus welchem das Protamin entsteht, wenigstens beim Lachse das abgebaute Muskeleiweiss ist. Man kann auch sehr in Frage setzen, ob die Protamine an die Seite der eigentlichen Eiweissstoffe zu stellen sind und ob es nicht viel richtiger wäre, dieselben als abgebautes Eiweiss oder als Bruchstücke von solchem zu betrachten. Der allgemein üblichen Sitte gemäss werden sie indessen hier zusammen mit den eigentlichen Eiweissstoffen abgehandelt.

Protamine.

Von MIESCHER[5]) wurde das Protamin im Lachssperma entdeckt. Später haben KOSSEL und seine Schüler ähnliche basische Stoffe aus dem Sperma von Hering, Stör, Makrele und anderen Fischen isoliert und näher studiert. Da alle diese Stoffe nicht identisch sind, benützt KOSSEL den Namen Protamine

Protamine.

[1]) Zeitschr. f. physiol. Chem. **49**.

[2]) FLEROFF, Zeitschr. f. physiol. Chem. **28**; KOSSEL u. KUTSCHER l. c.

[3]) In neuester Zeit hat allerdings L. NELSON (Arch. f. exp. Path. u. Pharm. **59**) aus der Thymusdrüse einen von ihm „Thymamin" genannten Stoff dargestellt, der ein Protamin sein soll. Ganz überzeugende Beweise für die Protaminnatur dieses Stoffes hat er jedoch nicht geliefert.

[4]) Zeitschr. f. physiol. Chem. **52**.

[5]) Über die Protamine vergl. man: MIESCHER in den histochemischen und physiol. Arbeiten von FR. MIESCHER, Leipzig 1897; PICCARD, Ber d. d. Chem. Gesellsch. **7**; SCHMIEDEBERG, Arch. f. exp. Path. u. Pharm. **37**; KOSSEL, Zeitschr. f. physiol. Chem. **22** (Über die basischen Stoffe des Zellkernes) **25**, S. 165 u. 190, **26**, **40** u. **44**, Sitz.-Ber. der Gesellsch. zur Beförd. der ges. Naturw. zu Marburg 1897 und Berlin klin. Wochenschr. 1904. Ferner zusammen mit MATHEWS, Zeitschr. f. physiol. Chem. **23** u. **25**, mit KUTSCHER ebenda **31**, GOTO ebenda **37**; KURAJEFF ebenda **32**; MORKOWIN ebenda **28**; DAKIN ebenda **40**, **41** u. **44**; MALENÜCK ebenda **57**; L. NELSON, Arch. f. exp. Path. u. Pharm. **59**.

als Gruppennamen und man nennt die verschiedenen Protamine je nach dem Ursprung Salmin, Klupein, Skombrin, Sturin, Zyprinin, Zyklopterin usw.

Die Protamine unterscheiden sich von den anderen Proteinen wesentlich dadurch, dass sie als Spaltungsprodukte hauptsächlich Diaminosäuren, darunter immer reichlich Arginin, aber nur wenig Monoaminosäure liefern. Sie sind stark basische Substanzen, reich an Stickstoff (gegen 30 p. c. oder mehr) und von hohem Molekulargewicht. Protamine.

Die prozentische Zusammensetzung dieser Stoffe ist noch nicht endgültig festgestellt worden. Als wahrscheinliche Formeln hat man jedoch für das Salmin $C_{32}H_{54}N_{18}O_4$ (Miescher, Schmiedeberg, Nelson) oder $C_{30}H_{57}N_{17}O_6$ (Kossel und Goto); für das Klupein $C_{30}H_{62}N_{14}O_9$ und für das Sturin $C_{36}H_{69}N_{19}O_7$ (Kossel), $C_{34}H_{71}N_{17}O_9$ (Goto) oder (für das Sturin vom Accipenser Guldenstädtii) nach Malenück $C_{27}H_{55}N_{13}O_7$ angegeben. Beim Sieden mit verdünnter Mineralsäure wie auch bei der Trypsinverdauung liefern die Protamine zuerst peptonähnliche Substanzen, Protone, aus denen durch weitere Spaltung einfachere Produkte hervorgehen. Alle Protamine liefern Arginin, die vier Protamine Salmin, Klupein, Zyklopterin und Sturin bezw. 87,4, 82,2, 62,5 und 58,2 p. c. In den drei Protaminen Salmin, Klupein und Skombrin soll nach Kossel und Pringle[1]) der Argininstickstoff etwa 89 p. c. von dem Gesamtstickstoffe betragen. Das Sturin enthält ausserdem die beiden Hexonbasen Lysin und Histidin, bezw. 12 und 12,9 p. c. Das letztgenannte ist in keinem anderen Protamin gefunden worden. Von dem Karpfenprotamin, Zyprinin, kommen zwei verschiedene Modifikationen vor, nämlich α- und β-Zyprinin. Das Zyprinin α liefert nur wenig Arginin, 4,9 p. c., zeichnet sich aber durch einen sehr hohen Gehalt an Lysin, 28,8 p. c., aus. Von dem Gesamtstickstoffe sind 30,3 p. c. in dem Lysin gebunden. Aus dem Salmin erhielten Kossel und Dakin als Spaltungsprodukte Arginin 87,4, Serin 7,8 Aminovaleriansäure 4,3 und α-Pyrrolidinkarbonsäure (Prolin) 11 p. c., und nach ihnen kann man in dèm Salmin etwa 10 Moleküle Arginin, 2 Mol. Serin, 1 Mol. Aminovaleriansäure und 2 Mol. Prolin annehmen. Das Skombrin enthält nur Arginin, Alanin und Prolin. Nach Kossel enthält jedes Protamin überhaupt nur 2 oder 3 Monoaminosäuren (das Klupein enthält deren jedoch 4) und es soll auf je 2 Moleküle Arginin nur 1 Molekül Monoaminosäure kommen. Kossel nimmt ferner in den Protaminen das Vorkommen von Diarginid- oder Polyarginidgruppen an, und in dem Klupein soll man das Vorhandensein von Diarginylalanin, Diarginylserin, Diarginylprolin und Diarginylvalin annehmen können (Kossel und Pringle). Spaltungsprodukte.

Folgende Zusammenstellung nach Kossel[2]) gibt eine Übersicht über die Spaltungsprodukte der bisher untersuchten Protamine.

[1]) Zeitschr. f. physiol. Chem. **49**.

[2]) Zeitschr. f. physiol. Chem. **44**.

Protamine.	Skombrin	Salmin	Klupein	Sturin	Zyklopterin	α-Zyprinin	β-Zyprinin
Alanin	+	0	+	+	?	?	?
Serin	0	+	+	0	?	?	?
Valin	0	+	+	0	?	?	+
Leuzin	0	0	0	+	?	?	+
Arginin	+	+	+	+	+	+	+
Lysin	0	0	0	+	0	+	+
Histidin	0	0	0	+	0	0	0
Prolin	+	+	+	0	?	?	?
Tyrosin	0	0	0	0	+	0	0
Tryptophan	0	0	0	0	+	0	0

Die Lösungen der Protamine in Wasser reagieren alkalisch und haben die Eigenschaft, mit ammoniakalischen Lösungen von Eiweiss oder primären Albumosen Niederschläge zu geben, die indessen, wie die Untersuchungen von Hunter[1]) gezeigt haben, nicht wie man früher annahm, als Histone aufzufassen sind. Die Salze mit Mineralsäuren sind in Wasser löslich, aber in Alkohol und Äther unlöslich. Sie können durch Neutralsalze (NaCl) mehr oder weniger leicht ausgesalzen werden. Unter den Salzen der Protamine sind besonders wichtig das Sulfat, das Pikrat und das Platinchloriddoppelsalz, welche für die Darstellung der Protamine benutzt werden können. Die Protamine sind wie die Eiweissstoffe linksdrehend. Sie geben sehr schön die Biuretprobe, aber, mit Ausnahme von Zyklopterin und β-Zyprinin, nicht die Millonsche Reaktion. Die Protaminsalze werden in neutraler und sogar schwach alkalischer Lösung durch phosphorwolframsaures, pikrinsaures, chromsaures und ferrozyanwasserstoffsaures Alkali gefällt.

Eigenschaften.

Zur Darstellung der Protamine extrahiert man nach Kossel die mit Alkoholäther extrahierten Spermaköpfe mit verdünnter Schwefelsäure (1—2 p. c.), filtriert und fällt mit dem 4 fachen Volumen Alkohol. Das Sulfat kann durch wiederholtes Auflösen in Wasser und Ausfällen mit Alkohol — wenn nötig nach vorausgegangener Überführung in das Pikrat — gereinigt werden. Die näheren Angaben findet man in den Arbeiten von Kossel und Malenück. Zur Analyse eignet sich besonders gut das Platindoppelsalz, welches man nach Goto durch Fällung einer methylalkoholischen Lösung d s Protaminchlorhydrates mit Platinchloridlösung erhält. Miescher fällte ebenfalls das Protamin als Platindoppelsalz.

Darstellung.

B. Albumoide oder Albuminoide.

Unter diesen Namen hat man seit lange eine Anzahl von Proteinen zusammengeführt, die man nicht ohne Schwierigkeit in irgend eine der anderen Gruppen hat einpassen können. Die meisten und am besten studierten unter ihnen sind wichtige Bestandteile des tierischen Gerüstes oder der tierischen

[1]) Zeitschr. f. physiol. Chem. **53**.

Hautgebilde. Andere sind erhärtete Sekrete und alle kommen sie in der Regel im Tierreiche im ungelösten Zustande vor. Sie sind ferner in den meisten Fällen durch eine grosse Resistenz gegen die proteinlösenden Reagenzien oder gegen chemische Agenzien im allgemeinen ausgezeichnet, und es ist auch auf Grund dieser äusseren Eigenschaften sie als eine besondere Gruppe zusammengeführt worden sind. In rein chemischer Hinsicht gibt es gar keinen Grund, diese Stoffe als eine besondere Gruppe von den eigentlichen Eiweissstoffen zu trennen. Die meisten der zu der Albumoidgruppe gehörenden Stoffe sind in der Übersicht S. 91 aufgenommen worden. Albumoide.

Die Keratine. Keratin hat man den Hauptbestandteil der Horngewebe, der Epidermis, der Haare, Wolle, Nägel, Hufe, Hörner, Federn, des Schildpatts usw. genannt. Keratin findet sich auch als Neurokeratin (KÜHNE) in Gehirn und Nerven. Die Schalenhaut des Hühnereies rechnet man auch allgemein zu den Keratinen und nach NEUMEISTER[1]) gehört die organische Grundsubstanz der Eierschalen verschiedener Wirbeltiere in den meisten Fällen der Keratingruppe an.

Wie es scheint, gibt es mehrere Keratine, welche eine Gruppe von Stoffen bilden. Dieser Umstand, wie auch die Schwierigkeit, das Keratin aus den Geweben in reinem Zustande ohne teilweise Zersetzung zu isolieren, dürfte eine genügende Erklärung für die Schwankungen der gefundenen elementären Zusammensetzung abgeben. Es werden hier als Beispiele die Analysen einiger keratinreichen Gewebe und Keratine angeführt[2]). Keratine.

	C	H	N	S	O	
Menschenhaare .	50,65	6,36	17,14	5,00	20,85	(v. LAAR.)
Nägel	51,00	6,94	17,51	2,80	21,85	(MULDER.)
Neurokeratin . .	56,11—58,45	7,26—8,02	11,46—14,32	1,63—2,24	—	(KÜHNE.)
Neurokeratin . .	56,61	7,45	14,17	2,27	—	(ARGIRIS.)
Horn (Mittelzahl) .	50,86	6,94	—	3,20	—	(HORBACZEWSKI.)
Schildpatt . . .	54,89	6,56	16,77	2,22	19,56	(MULDER.)
Schalenhaut (Hühnerei)	49,78	6,64	16,43	4,25	22,50	(LINDVALL.)
Eihäute (Scyllium)	53,92	7,33	15,08	1,44	—	(PREGL.)

Der Schwefel, über dessen Menge in verschiedenen Keratinen Bestimmungen von P. MOHR[3]) vorliegen, ist wenigstens zum allergrössten Teil locker gebunden und seine Hauptmasse tritt bei Einwirkung von Alkalien (als Schwefelalkali), ein Teil sogar beim Sieden mit Wasser aus. Es können auch Kämme von Blei nach längerem Benutzen durch Einwirkung von dem Schwefel der Haare schwarz gefärbt werden. Beim Erhitzen mit Wasser in zugeschmolzenen Röhren auf 150° C oder höhere Temperatur löst sich das Keratin unter Freiwerden Schwefel der Keratine.

[1]) KÜHNE u. EWALD, Verhandl. d. naturh.-med. Vereins zu Heidelberg (N. F.) **1**, ferner KÜHNE u. CHITTENDEN, Zeitschr. f. Biol. **26**, NEUMEISTER ebenda **31**.

[2]) v. LAAR, Annal d. Chem. u. Pharm. **45**; MULDER, Versuch einer allgem. physiol. Chem. Braunschweig 1844—51; KÜHNE, Zeitschr. f. Biol. **26**; HORBACZEWSKI, vergl. DRECHSEL in LADENBURGS Handwörterb. d. Chem. **3**; LINDVALL, MALYS Jahresb. 1881. ARGIRIS, Zeitschr. f. physiol. Chem. **54**; F. PREGL ebenda **56**.

[3]) Zeitschr. f. physiol. Chem. **20**.

von Schwefelwasserstoff oder Merkaptan (Bauer) und die Lösung enthält albumoseähnliche Substanzen (Krukenberg), von Bauer[1]) „Atmidkeratin“ und „Atmidkeratose“ genannt. In Alkalien kann das Keratin, besonders in der Wärme, gelöst werden und es entstehen dabei nebst Schwefelalkali ebenfalls Albumosesubstanzen.

Ausser den schon früher aus Hornsubstanzen isolierten Spaltungsprodukten, Leuzin, Tyrosin, Asparaginsäure, Glutaminsäure, Arginin und Lysin, haben Fischer und Dörpinghaus[2]) als neue: Glykokoll, Alanin, α-Aminoisovaleriansäure, Prolin, Serin, Phenylalanin und Pyrrolidonkarbonsäure (sekundär aus Glutaminsäure entstanden) erhalten. Als schwefelhaltiges Spaltungsprodukt glaubte Emmerling Zystin gefunden zu haben, aber erst K. Mörner ist es gelungen, das unzweifelhafte und reichliche Vorkommen dieses Spaltungsproduktes ganz sicher zu beweisen. Mörner erhielt aus Rinderhorn, Menschenhaaren und Schalenhaut des Hühnereies bezw. 6,8, 13,92 und 7,62 p. c. Zystin, auf Trockensubstanz berechnet. Buchtala[3]) erhielt aus den folgenden Keratinbildungen folgende Mengen Zystin: aus Menschenhaaren 12,98—14,53, Nägeln 5,15, Rosshaaren 7,98, Pferdehufen 3,20, Rinderhaaren 7,27, Rinderklauen 5,37, Schweineborsten 7,22 und Schweineklauen 2,17 p. c. Aus der Menge des durch Alkali abspaltbaren Schwefels schliesst Mörner, dass wenigstens in Rinderhorn und Menschenhaaren aller Schwefel als Zystin vorkommen kann. In dem Keratin der Nattereier konnte Galimard[4]) das Zystin nur qualitativ nachweisen. Suter, Mörner und Friedmann[5]) haben als hydrolytisches Spaltungsprodukt der Keratine α-Thiomilchsäure erhalten. Der letztgenannte konnte auch unter den Spaltungsprodukten der Wolle Thioglykolsäure wahrscheinlich machen.

Spaltungsprodukte.

Zu den Keratinen werden, wie oben erwähnt, gewöhnlich die Schalenhaut der Hühnereier und die Eischalen von Amphibien und einigen Fischen gerechnet. Diese Stoffe zeigen indessen sowohl untereinander wie im Vergleich zu den anderen Keratinen sehr grosse Unterschiede, wie aus der folgenden tabellarischen Zusammenstellung (S. 113) ersichtlich ist.

Keratine.

Als etwas für die typischen Keratine Charakteristisches kann man ihren grossen Gehalt an Zystin bezeichnen, und hierdurch unterscheiden sie sich von anderen Proteinen. Durch ihren grossen Gehalt an Zystin verhält sich auch die Schalenhaut des Hühnereies als ein Keratin, während sie durch das Fehlen des Tyrosins wesentlich von ihnen sich unterscheidet. Auffallend ist es, dass die Eihäute

[1]) Krukenberg, Unters. über d. chem. Bau d. Eiweisskörper. Sitz.-Ber. der Jenaischen Gesellsch. f. Med. u. Naturw. 1886; Bauer, Zeitschr. f. physiol. Chem. **35**.

[2]) Zeitschr. f. physiol. Chem. **36**, wo man auch die ältere Literatur findet.

[3]) Mörner ebenda **34** u. **42**; Emmerling, Ref. in Chemiker-Zeitg. Nr. 80, 1894. Buchtala, Zeitschr. f. physiol. Chem. **52**.

[4]) Galimard, Chem. Zentralbl. II. 1905.

[5]) Suter, Zeitschr. f. physiol. Chem. **20**; Mörner, ebenda **42**; Friedmann, Hofmeisters Beiträge **2**.

	Keratin aus Pferdehaaren [1])	Keratin aus Schafwolle [4])	Keratin aus Gänsefedern [5])	Keratin aus Hammelhorn [4])	Schalenhaut des Hühnereies [6])	Eihäute von Scyllium stellare [8])	Eihäute von Testudo graeca [9])
Glykokoll . . .	4,7	0,58	2,6	0,45	3,9	2,6	+
Alanin	1,5	4,4	1,8	1,6	3,5	3,2	+
Valin	0,9	2,8	0,5	4,5	1,1		
Leuzin	7,1	11,5	8,0	15,3	7,4	5,8	+
Serin	0,6	0,1	0,4	1,1			
Asparaginsäure	0,3	2,3	1,1	2,5	1,1	2,3	1,2
Glutaminsäure [10])	3,7	12,9	2,3	17,2	8,1	7,2	2,9
Zystin	7,98 [2])	7,3		7,5	7,62 [7])	?	
Phenylalanin .	0,0		0,0	1,9		3,3	+
Tyrosin . . .	3,2	2,9	3,6	3,6	0,0	10,6	
Prolin	3,4	4,4	3,5	3,7	4,0	4,4	11,8
Histidin . .	0,61 [3])					1,7	
Arginin . . .	4,45 [3])			2,7		3,2	
Lysin	1,12 [3])			0,2		3,7	

Keratine.

[1]) Abderhalden u. Wells, Zeitschr. f. physiol. Chem. **46**. [2]) H. Buchtala ebenda **52**. [3]) Argiris ebenda **54**. [4]) Abderhalden u. Voitinovici ebenda **52** [5]) Abderhalden u. Le Count ebenda **46**. [6]) Abderhalden u. Ebstein ebenda **48**. [7]) K. Mörner ebenda **34** u. **42**. [8]) Fr. Pregl ebenda **56**. [9]) Abderhalden u. Strauss ebenda **48** [10]) Abderhalden u. D. Fuchs haben neuerdings (Zeitschr. f. physiol. Chem. **57**) gezeigt, dass eine und dieselbe Keratinart mit zunehmendem Alter des Horngewebes etwas ärmer an Glutaminsäure wird.

der Selachier, welche biologisch dem „Ovokeratin" analog sind, sowohl von ihm wie von den typischen Keratinen durch Abwesenheit von Zystin sich unterscheiden, während sie dagegen stark tyrosinhaltig sind. Aber selbst die typischen Keratine weichen recht wesentlich in ihrer Zusammensetzung von einander ab, indem z. B. das Keratin aus Hammelhorn gegen 2 p. c. Phenylalanin enthält, während diese Aminosäure in dem Keratin aus Haaren und Federn fehlt. Inwieweit dies durch eine verschiedene Reinheit bedingt sein kann, ist schwer zu sagen. Die Keratine, so weit sie bisher untersucht sind, stellen aber jedenfalls eine chemisch nicht hinreichend charakterisierbare Gruppe dar. Keratine.

In dem Tierreiche kommen Stoffe vor, die gewissermassen Zwischenstufen zwischen koaguliertem Eiweiss und Keratin darstellen. Ein solcher Stoff ist das von C. Th. Mörner [1]) in dem Trachealknorpel nachgewiesene Albumoid, welches ein netzförmiges Balkengewebe darstellt. Durch ihren Gehalt an bleischwärzendem Schwefel und ihre Löslichkeitsverhältnisse steht diese Substanz den Keratinen nahe, während sie durch Löslichkeit in Magensaft dem Eiweiss näher steht. Eine andere, noch mehr keratinähnliche Substanz ist die, welche die Hornschicht in dem Muskelmagen der Vögel bildet. Diese Substanz ist nach I. Hedenius [2]) unlöslich in Magensaft und Pankreassaft und ähnelt hier- Keratinähnliche Substanzen.

[1]) Vergl. Malys Jahresb. **18**.

[2]) Skand. Arch f. Physiol. **3**; Hofmann u. Pregl, Zeitschr. f. physiol. Chem. **52**.

durch den Keratinen. Nach K. B. Hofmann und Pregl, welche diese Substanz Koilin genannt haben, liefert sie aber bei der Hydrolyse kein Zystin oder jedenfalls nicht sicher bestimmbare Mengen davon, und sie unterscheidet sich hierdurch wie auch in anderen Hinsichten von den Keratinen.

Eigenschaften des Keratins.

Das Keratin ist amorph oder hat die Form der zu seiner Darstellung verwendeten Gewebe. In Wasser, Alkohol oder Äther ist es unlöslich. Beim Erhitzen mit Wasser auf 150—200° C wird es gelöst. Ebenso löst es sich allmählich in Alkalilauge, besonders beim Erwärmen. Von künstlichem Magensafte oder von Trypsinlösung wird es nicht gelöst. Das Keratin gibt die Xanthoproteinsäurereaktion wie auch die Millonsche Reaktion (wenn auch nicht immer ganz typisch).

Darstellung des Keratins.

Zur Darstellung des Keratins behandelt man die fein zerteilten Horngebilde erst mit siedendem Wasser, dann nacheinander mit verdünnter Säure, Pepsinchlorwasserstoffsäure und alkalischer Trypsinlösung und zuletzt mit Wasser, Alkohol und Äther.

Elastin.

Elastin kommt in dem Bindegewebe höherer Tiere bisweilen in so reichlicher Menge vor, dass es ein besonderes Gewebe bildet. Am reichlichsten findet es sich in dem Nackenbande (Ligamentum nuchae).

Das Elastin ist früher allgemein als eine schwefelfreie Substanz betrachtet worden. Nach den Untersuchungen von Chittenden und Hart war es indessen fraglich, ob nicht das Elastin etwas Schwefel enthält, welcher bei der Reindarstellung infolge der Alkalieinwirkung austritt. H. Schwarz hat in der Tat nach einer anderen Methode aus der Aorta ein schwefelhaltiges Elastin dargestellt, dessen Schwefel durch Alkalieinwirkung ohne Änderung der Eigenschaften des Elastins entfernt werden konnte, und dann haben auch Zoja, Hedin und Bergh, Richards und Gies[1]) das Elastin schwefelhaltig gefunden. Die Analysen von Elastin (1. und 2. aus Lig. nuchae, 3. aus Aorta) haben folgende Zahlen ergeben, die untereinander gute Übereinstimmung zeigen.

Zusammensetzung.

	C	H	N	S	O	
1.	54,32	6,99	16,75	—	21,94	(Horbaczewski[2])
2.	54,24	7,27	16,70	—	21,79	(Chittenden u. Hart)
3.	53,96	7,03	16,07	0,38	—	(H. Schwarz).

Zoja fand in dem Elastin 0,276 p. c. Schwefel und 16,96 p. c. Stickstoff. Hedin und Bergh fanden in dem Aortaelastin, je nachdem es nach der Methode von Horbaczewski oder von Schwarz dargestellt worden, etwas abweichende Werte für den Stickstoffgehalt, nämlich beziehungsweise 15,44 und 14,67 p. c. Der Gehalt an Schwefel war 0,55 bezw. 0,66 p. c. Richards und Gies fanden in dem Elastin 0,14 p. c. Schwefel und 16,87 p. c. Stickstoff.

Die Menge der hydrolytischen Spaltungsprodukte soll in einer folgenden Tabelle mitgeteilt werden. Hier mag nur die Aufmerksamkeit darauf gelenkt

[1]) Chittenden u. Hart, Zeitschr. f. Biol. **25**; Schwarz, Zeitschr. f. physiol. Chem. **18**; Zoja ebenda **23**; Bergh ebenda **25**; Hedin ebenda; Richards u. Gies, Amer. Journ. of Physiol. **7**.

[2]) Horbaczewski, Zeitschr. f. physiol. Chem. **6**.

werden, dass man keine Asparaginsäure und nur wenig Glutaminsäure gefunden hat. Hexonbasen hat man zwar erhalten, aber nur in so geringer Menge, dass der Basenstickstoff nur 3,34 p. c. des Gesamtstickstoffes beträgt (Richards und Gies). Dieser Umstand und der sehr niedrige Schwefelgehalt machen es fraglich, ob das Elastin ein einheitlicher Stoff ist.

Bei der Fäulnis des Elastins hat man kein Indol oder Skatol gefunden [1]), während Schwarz dagegen aus dem Aortaelastin durch Schmelzen mit Kali, Indol Skatol, Benzol und Phenole erhielt. Beim Erhitzen mit Wasser in geschlossenen Gefässen, beim Sieden mit verdünnter Säure oder bei der Einwirkung von proteolytischen Enzymen löst sich das Elastin und spaltet sich in zwei Hauptprodukte, von Horbaczewski Hemielastin und Elastinpepton genannt. Nach Chittenden und Hart entsprechen diese Produkte zwei Albumosen, von ihnen als Proto- bezw. Deuteroelastose bezeichnet. Die erstere ist in kaltem Wasser löslich und scheidet sich beim Erwärmen aus; ihre Lösung wird von Mineralsäuren wie auch von Essigsäure und Ferrozyankalium gefällt. Die wässerige Lösung der letzteren wird beim Erwärmen nicht getrübt und wird von den obengenannten Reagenzien nicht gefällt. Nach Richards und Gies werden Elastosen, namentlich Proto-Elastosen, und echtes Pepton, letzteres nur in geringer Menge, gebildet. Elastinalbumosen.

Das reine Elastin ist, trocken, ein gelblich-weisses Pulver; in feuchtem Zustande wird es als gelblich-weisse Fasern oder Häute erhalten. Es ist unlöslich in Wasser, Alkohol oder Äther und zeigt eine grosse Resistenz gegen die Einwirkung chemischer Agenzien. Von starker Alkalilauge wird es bei Zimmertemperatur nicht und im Sieden nur langsam gelöst. Von kalter konzentrierter Schwefelsäure wird es sehr langsam angegriffen, von starker Salpetersäure wird es beim Erwärmen verhältnismässig leicht gelöst. Zu kalter, konzentrierter Salzsäure verhält sich Elastin verschiedener Abstammung etwas verschieden, indem das Aortaelastin darin leicht, das Elastin des Lig. nuchae, wenigstens von alten Tieren, schwer löslich ist. Von warmer konzentrierter Salzsäure wird das Elastin leichter gelöst. Das Elastin gibt die Xanthoproteinsäure- und die Millonsche Reaktion. Eigenschaften des Elastins.

Infolge seiner Resistenz gegen chemische Reagenzien stellt man das Elastin (bisher am öftesten aus Lig. nuchae) in folgender Weise dar. Man kocht erst mit Wasser, dann mit Kalilauge von 1 p. c., dann wieder mit Wasser und danach mit Essigsäure aus. Den Rückstand behandelt man mit kalter 5 p. c.-iger Salzsäure während 24 Stunden, wäscht genau mit Wasser aus, kocht wieder mit Wasser und behandelt dann mit Alkohol und Äther. Darstellung.

Bezüglich der von Schwarz, Richards und Gies angewandten, etwas abweichenden Methoden wird auf die Originalabhandlungen hingewiesen.

Kollagen oder leimgebende Substanz kommt bei den Wirbeltieren sehr verbreitet vor. Auch das Fleisch der Kephalopoden soll Kollagen enthalten [2]).

[1]) Vergl. Wälchli, Journ. f. prakt. Chem. (N. F.) **17**.

[2]) Hoppe-Seyler, Physiol. Chem., S. 97.

Kollagen.

Das Kollagen ist der Hauptbestandteil der Bindegewebsfibrillen und (als Ossein) der organischen Substanz des Knochengewebes. In dem Knorpelgewebe kommt es auch als die eigentliche Grundsubstanz vor, findet sich aber hier mit anderen Substanzen in einem Gemenge, welches früher Chondrigen genannt wurde. Das Kollagen verschiedener Gewebe hat nicht ganz dieselbe Zusammensetzung und es dürfte anscheinend mehrere Kollagene geben.

Bei anhaltendem Kochen mit Wasser, leichter bei Gegenwart von ein wenig Säure, geht das Kollagen in Leim (Glutin) über. Umgekehrt soll der Leim durch Erhitzen auf 130° C in Kollagen zurückverwandelt werden können (Hofmeister)[1]). Dieses letztere könnte also als das Anhydrid des Leimes betrachtet werden. Das Kollagen und der Leim haben etwa dieselbe Zusammensetzung[2]).

	C	H	N	S	O	
Kollagen	50,75	6,47	17,86	24,92		(Hofmeister.)
Käufliche Gelatine	49,38	6,8	17,97	0,7	25,13	(Chittenden.)
Glutin aus Sehnen	50,11	6,56	17,81	0,26	25,26	(van Name.)
Glutin aus Ligament	50,49	6,71	17,90	0,57	24,33	(Richards u. Gies.)
Fischleim (Hausenblase)	48,69	6,76	17,68	—	—	(Faust.)

Zusammensetzung.

Glutine verschiedener Herkunft zeigen also eine etwas abweichende Zusammensetzung, was auf das Vorkommen verschiedener Kollagene hinzudeuten scheint. Ob der etwas wechselnde Gehalt an Schwefel von der Verunreinigung mit einer schwefelreicheren Substanz oder von einer Abspaltung locker gebundenen Schwefels während der Reinigung herrührt, ist schwer zu sagen. C. Mörner[3]) hat ohne eingreifende Reinigungsprozeduren einen ganz typischen Leim mit nur 0,2 p. c. Schwefel erhalten.

Glutine und Gluteine.

Sadikoff[4]) hat Glutine nach verschiedenen Verfahren teils aus Sehnen und teils aus Knorpel dargestellt. Die aus Sehnen, teils nach vorgängiger Trypsinbehandlung, teils nach Behandlung mit Kalilauge von 0,25 p. c. und teils nach Lauge- und darauffolgender Sodabehandlung dargestellten Glutine zeigten untereinander etwas abweichende physikalische Eigenschaften, hatten aber etwa dieselbe elementäre Zusammensetzung mit 0,34—0,53 p. c. Schwefel. Sadikoff neigt zu der Ansicht, dass die bisher dargestellten Glutine vielleicht nicht alle einheitliche Körper, sondern möglicherweise Gemenge gewesen sind. Die aus Knorpel dargestellten Leimstoffe werden von Sadikoff Gluteine genannt, weil sie von anderen Glutinen wesentlich verschieden sind. Sie sind ärmer an Kohlenstoff und Stickstoff, 17,7—17,87 p. c. N, aber etwas reicher an Schwefel, 0,53—0,71 p. c., als das Sehnenglutin. Die Gluteine unterscheiden sich ferner von den Glutinen dadurch, dass sie nach Sieden mit einer Mineralsäure schwach reduzierend wirken, sowie dadurch, dass sie mit Phlorogluzinsalzsäure eine Farbenreaktion geben. Auch zu gewissen Salzen sollen die Glutine und Gluteine ein verschiedenes Verhalten zeigen.

Die hydrolytischen Spaltungsprodukte des Kollagens sind dieselben wie die des Leimes, und man findet sie in der unten mitgeteilten Tabelle. Als besonders bemerkenswert ist hervorzuheben, dass der Leim kein Tyrosin aber

---

[1]) Zeitschr. f. physiol. Chem. **2**.

[2]) Hofmeister l. c.; Chittenden u. Solley, Journ. of Physiol. **12**; van Name, Journ. of exp. Med. **2**, zit. nach Zentralbl. f. Physiol. **11**, S. 308; Richards u. Gies, Amer. Journ. of Physiol. **8**; Faust, Arch. f. exp. Path. u. Pharm. **41**.

[3]) Zeitschr. f. physiol. Chem. **28**.

[4]) Zeitschr. f. physiol. Chem. **39** u. **41**.

viel Glykokoll liefert. Das letztere hat infolge hiervon und seines süssen Geschmackes wegen auch den Namen Leimzucker erhalten. Als hydrolytisches Spaltungsprodukt erhielt SKRAUP[1]) eine kristallisierende Säure von der Formel $C_{12}H_{25}N_5O_{10}$, die er Leimsäure nennt. Der Leim liefert viel basischen Stickstoff, nach HAUSMANN[2]) 35,83 p. c. des Gesamtstickstoffes. DRECHSEL und FISCHER fanden Lysin; HEDIN, KOSSEL und KUTSCHER[3]) auch Arginin, letzteres in einer Menge von 9,3 p. c. (KOSSEL und KUTSCHER). Bei der Fäulnis gibt der Leim weder Tyrosin noch Indol oder Skatol. Dagegen gibt er nach SELITRENNY[4]) dabei Phenylpropionsäure und Phenylessigsäure. Die aromatische Gruppe im Leim ist also, was direkt von FISCHER und auch von SPIRO[5]) gezeigt worden ist, durch das Phenylalanin repräsentiert. Spaltungsprodukte.

Bei der Oxydation von Leim mit Kalziumpermanganat erhielt SEEMANN[6]) ausser flüchtigen Fettsäuren (Ameisensäure, Essigsäure, Buttersäure) Benzoesäure, Oxalsäure, Bernsteinsäure, Oxaluramid und wahrscheinlich auch Oxalursäure. Aus dem Arginin entsteht dabei Guanidin (ZICKGRAF).

Das Kollagen ist unlöslich in Wasser, Salzlösungen, verdünnten Säuren und Alkalien, quillt aber in verdünnten Säuren auf. Die am meisten charakteristische Eigenschaft besteht darin, dass es beim Erhitzen mit Wasser in Leim übergeht. Verschiedene Kollagene gehen ungleich leicht in Leim über; die Leimbildung findet jedoch auch bei schwerlöslicherem Kollagen beim anhaltenden Sieden mit Wasser statt. Von Magensaft wird das Kollagen gelöst und ebenso löst es sich in Pankreassaft (Trypsinlösung), wenn es vorher mit Säure behandelt oder mit Wasser über + 70° C erhitzt worden[7]). Bei der Einwirkung von Eisenvitriol, Sublimat oder Gerbsäure schrumpft es stark. Das mit diesen Stoffen behandelte Kollagen fault nicht, und die Gerbsäure ist deshalb auch von grosser Bedeutung für die Herstellung von Leder. Eigenschaften des Kollagens.

Der **Leim,** auch Glutin oder Colla genannt, ist farblos, amorph, in dünneren Schichten durchsichtig. In kaltem Wasser quillt er auf, ohne sich zu lösen. In warmem Wasser löst er sich zu einer klebrigen Flüssigkeit, welche bei genügender Konzentration beim Erkalten erstarrt. Wie PAULI und RONA[8]) des näheren gezeigt haben, können verschiedene Stoffe hierbei eine wesentlich verschiedene Einwirkung auf den Erstarrungspunkt einer Leimlösung ausüben, indem einige, wie Sulfate, Zitrate, Azetate und Glyzerin, denselben erhöhen, andere dagegen, wie Chloride, Chlorate, Bromide, Alkohol und Harnstoff, ihn herabsetzen. Eigenschaften.

[1]) Monatsh. f. Chem. **26**.

[2]) Zeitschr. f. physiol. Chem. **27**.

[3]) DRECHSEL, Arch. f. (Anat. u.) Physiol. 1891; HEDIN, Zeitschr. f. physiol. Chem. **21**; KOSSEL u. KUTSCHER ebenda **31**.

[4]) Monatsh. f. Chem. **10**.

[5]) E. FISCHER, LEVENE und ADERS, Zeitschr. f. physiol. Chem. **35**; SPIRO, HOFMEISTERS Beiträge **1**.

[6]) SEEMANN, Zeitschr. f. physiol. Chem. **44**; ZICKGRAF ebenda **41**.

[7]) KÜHNE u. EWALD, Verhandl. d. Naturh. Med. Vereins in Heidelberg 1877, **1**.

[8]) HOFMEISTERS Beiträge **2**.

Leimlösungen werden nicht beim Sieden, nicht von Mineralsäuren, Essigsäure, Alaun, Bleiessig oder Metallsalzen im allgemeinen gefällt. Von Ferrozyankalium kann eine mit Essigsäure angesäuerte Leimlösung bei vorsichtiger und richtiger Arbeit gefällt werden. Leimlösungen werden ferner gefällt von Gerbsäure bei Gegenwart von Salz, von Essigsäure und Kochsalz in Substanz, Quecksilberchlorid bei Gegenwart von HCl und NaCl, Metaphosphorsäure, Phosphormolybdänsäure bei Gegenwart von Säure und endlich auch von Alkohol, besonders wenn Neutralsalze zugegen sind. Leimlösungen diffundieren nicht. Der Leim gibt die Biuretreaktion, nicht aber die Reaktion von Adamkiewicz. Die Millonsche Reaktion und die Xanthoproteinsäurereaktion gibt er gewöhnlich so schwach, dass man dieselben von einer Verunreinigung mit Eiweiss hat herleiten wollen. Nach C. Mörner gibt auch der reinste Leim eine schöne Millonsche Reaktion, wenn man nicht zuviel Reagenz zusetzt; widrigenfalls erhält man keine oder eine nur schwache Reaktion.

Eigenschaften und Reaktionen des Leimes.

Bei genügend anhaltendem Kochen mit Wasser geht das Glutin erst in eine nicht gelatinierende Modifikation, von Nasse β-Glutin genannt, über. Nach Nasse und Krüger geht dabei die spezifische Drehung beträchtlich herunter, von — 167,5 auf etwa — 136° [1]). Bei noch länger fortgesetztem Kochen mit Wasser, besonders leicht bei Gegenwart von verdünnter Säure, wie auch bei der Verdauung mit Magensaft oder Trypsinlösung entstehen aus dem Leime Leimalbumosen, sogenannte Gelatosen, und Leimpeptone, die mehr oder weniger leicht diffundieren.

Gelatosen und Leimpeptone.

Nach Hofmeister entstehen zwei neue Stoffe, das Semiglutin und Hemicollin. Das erstere ist unlöslich in Alkohol von 70—80 p. c. und wird von Platinchlorid gefällt. Das letztere, welches von Platinchlorid nicht gefällt wird, löst sich in Alkohol. Chittenden und Solley [2]) haben ausser etwas echtem Pepton eine Proto- und eine Deuterogelatose sowohl bei der Pepsin- wie bei der Trypsinverdauung erhalten. Die elementäre Zusammensetzung dieser Gelatosen unterscheidet sich nicht wesentlich von der des Leimes.

Gelatosen und Leimpeptone.

Nach Levene liefern sowohl die Proto- wie die Deuterogelatosen eine etwas grössere Menge Glykokoll als der Leim selbst. Bei anhaltender tryptischer Verdauung findet jedoch ein weiterer Abbau statt, so dass die Peptone nur etwa dieselbe Menge Glykokoll wie der Leim liefern. Hierbei spaltet sich etwas Leuzin und, wie es scheint, auch Glutaminsäure und Phenylalanin ab. Eine recht bedeutende NH_3-Abspaltung kann auch stattfinden (Levene und Stookey) [3]).

Durch Einwirkung von verdünnter Salzsäure auf Leim hat Paal [4]) Chlorhydrate von Gelatinepeptonen dargestellt. Diese Salze waren teils in Äthyl- und Methylalkohol löslich

[1]) Nasse u. Krüger, Malys Jahresb. **19**, S. 29; Über die Drehung des β-Glutins vergl. man Framm, Pflügers Arch. **68**.

[2]) Hofmeister l. c.; Chittenden u. Solley l. c.

[3]) Levene, Zeitschr. f. physiol. Chem. **37**, mit Stookey ebenda **41**.

[4]) Ber. d. d. chem. Gesellsch. **25**.

und teils darin unlöslich. Die aus den Salzen isolierten Peptone hatten einen etwas niedrigeren Kohlenstoff- und etwas höheren Wasserstoffgehalt als das Glutin, was für eine Hydratation spricht. Das Molekulargewicht der Gelatinepeptone bestimmte PAAL nach der RAOULTschen Gefriermethode zu 200 bis 352, während er für das Glutin Zahlen von 878 bis 950 fand. Von grösserem Interesse sind jedoch die von SIEGFRIED und seinen Schülern SCHEERMESSER und KRÜGER isolierten Glutinpeptone, die in dem Folgenden erwähnt werden sollen. Gelatinepeptone.

Das Kollagen kann (von Mukoid verunreinigt) aus Knochen durch Extraktion mit Salzsäure (welche die Knochenerde löst) und sorgfältiges Auswaschen der Säure mit Wasser gewonnen werden. Aus Sehnen erhält man es durch Auslaugen mit Kalkwasser oder verdünnter Alkalilauge (welche das Eiweiss und „Muzin" lösen) und gründliches Auswaschen mit Wasser. Leim erhält man dagegen durch Kochen von Kollagen mit Wasser. Die feinste käufliche Gelatine enthält regelmässig ein wenig Eiweiss, welches man in der Weise zu entfernen versucht, dass man die fein zerschnittene Gelatine in kaltem Wasser aufquellen lässt und mit genügend häufig gewechseltem Wasser längere Zeit auswäscht. Man löst darauf in warmem Wasser und fällt mit Alkohol. Darstellung von Kollagen und Leim.

Man kann auch nach dem Vorgange VAN NAMES das Kollagen durch Verdauung mit einer alkalischen Trypsinlösung reinigen oder nach C. MÖRNER die Gelatine tagelang mit Kalilauge von 1—5 p. m. extrahieren, um alles Eiweiss zu entfernen. Der Leim ändert hierdurch seine typischen Eigenschaften nicht.

Das **Chondrin** oder Knorpelleim ist nur ein Gemenge von Glutin mit den spezifischen Bestandteilen des Knorpels und deren Umwandlungsprodukten.

Das **Retikulin.** Das Stützgewebe der Lymphdrüsen enthält eine Art von Fasern, die von MALL auch in Milz, Darmmukosa, Leber, Nieren und den Luftbläschen der Lunge gefunden worden sind. Diese Fasern bestehen aus einer besonderen Substanz, dem von SIEGFRIED[1]) näher untersuchten Retikulin. Retikulin.

Das Retikulin hat folgende Zusammensetzung: **C** 52,88; **H** 6,97; **N** 15,63; **S** 1,88; **P** 0,34; Asche 2,27. Der Phosphor soll in organischer Bindung vorkommen. Bei der Spaltung mit Salzsäure liefert es kein Tyrosin. Dagegen liefert es Schwefelwasserstoff, Ammoniak, Lysin, Arginin und Valin. Durch andauerndes Kochen mit Wasser, noch leichter mit verdünntem Alkali, wird es zu einer von Essigsäure fällbaren Substanz gelöst und dabei spaltet sich der Phosphor ab.

Das Retikulin ist unlöslich in Wasser, Alkohol, Äther, Kalkwasser, kohlensaurem Natron und verdünnten Mineralsäuren. Von verdünnter Natronlauge wird es bei gewöhnlicher Temperatur erst nach Wochen gelöst. Pepsinchlorwasserstoffsäure oder Trypsin lösen es nicht. Es gibt die Biuret-, Xantoproteinsäure- und ADAMKIEWICZsche Reaktion, nicht aber die MILLONsche. Eigenschaften.

Nach CH. TEBB soll das Retikulin nur ein etwas verändertes, unreines Kollagen sein, was indessen von SIEGFRIED[2]) bestritten wird.

Das Retikulin stellte SIEGFRIED in folgender Weise dar. Darmmukosa wurde mit Trypsin und Alkali verdaut. Der Rückstand wurde ausgewaschen, mit Äther extrahiert, von neuem mit Trypsin verdaut und mit Alkohol-Äther behandelt. Durch vorsichtiges Kochen mit Wasser entfernte er dann vor- Darstellung.

[1]) MALL, Abhandl. d. Math. phys. Klasse d. Kgl. sächs. Gesellsch. d. Wiss. 1891; SIEGFRIED, Über die chem. Eigensch. des retik. Gew. Habil.-Schrift Leipzig 1892.

[2]) TEBB, Journ. of Physiol. **27**; SIEGFRIED, ebenda **28**.

handenes Kollagen, welches entweder als Beimengung oder als eine Verbindung mit Retikulin sich vorfindet. Der vollständig ausgekochte Rückstand besteht aus Retikulin.

Ichthylepidin.

Ichthylepidin nennt C. MÖRNER[1]) eine organische Substanz, die neben Kollagen in den Fischschuppen vorkommt und etwa 1/5 der organischen Grundsubstanz derselben beträgt. Das Ichthylepidin enthält 15,9 p. c. Stickstoff und 1,1 p. c. Schwefel. Es ist unlöslich in kaltem und heissem Wasser wie auch in verdünnten Säuren und Alkalien bei Zimmertemperatur. Beim Sieden wird es davon gelöst. Pepsinchlorwasserstoffsäure wie auch eine alkalische Trypsinlösung lösen es ebenfalls. Es gibt schön die MILLONsche Reaktion, die Xanthoproteinsäure- und die Biuretreaktion. Wenigstens ein Teil des Schwefels spaltet sich durch Alkalieinwirkung ab. Durch seine Löslichkeitsverhältnisse steht das Ichthylepidin dem Elastin nahe; in seiner Zusammensetzung unterscheidet es sich aber wesentlich von demselben, indem es bedeutend ärmer an Glykokoll, aber viel reicher an Prolin und Glutaminsäure als das Elastin ist (Abderhalden und Voitinovici[2]).

Skeletine.

Skeletine hat KRUKENBERG[3]) eine Anzahl stickstoffhaltiger Substanzen genannt, die bei verschiedenen Klassen der Wirbellosen vorkommen und meistens die Grundlage der Stütz- oder Deckgebilde darstellen. Diese Stoffe sind: Chitin, Spongin, Conchiolin, Byssus, Kornein und Rohseide (Fibroin und Serizin). Von diesen gehört das Chitin nicht zu den Proteinsubstanzen und die Seide ist ebenso wie der Byssus ein erhärtetes Sekret. Hier können nur diejenigen sogenannten Skeletine besprochen werden, die wirklich der Proteingruppe angehören und das Chitin soll in einem anderen Kapitel (16) abgehandelt werden.

Die elementäre Zusammensetzung einiger der hierher gehörenden Stoffe war die folgende[4]).

	C	H	N	S	
Conchiolin (aus Schalen von Pinna)	52,7	6,54	16,6	0,85	(WETZEL.)
do. (aus Schneckeneiern) . .	50,92	6,88	17,86	0,31	(KRUKENBERG.)
Spongin	46,50	6,30	16,20	0,5	(CROOCKEWITT.)
do.	48,75	6,35	16,40	—	(POSSELT.)
Kornein	48,96	5,90	16,81	—	(KRUKENBERG.)
Fibroin	48,23	6,27	18,31	—	(CRAMER.)
do.	48,30	6,50	19,20	—	(VIGNON.)
Serizin	44,32	6,18	18,30	—	(CRAMER.)
do.	44,50	6,32	17,14	—	(BONDI.)

Spongin.

Das **Spongin** stellt die Hauptmasse der Hornschwämme, z. B. der Badeschwämme, dar. Es löst sich nur schwer in konzentrierten Mineralsäuren, löst sich aber verhältnismässig leicht in Alkalilauge. Es gibt nicht die Reaktionen von MILLON und ADAMKIEWICZ. Es ist keine leimgebende Substanz. Als Hydrolyseprodukte gibt es ziemlich viel Glykokoll, 13,9, Glutaminsäure 18,1, Leuzin 7,5, Prolin 6,3, Lysin 3—4 und Arginin 5—6 p. c.[5]). Tyrosin und Phenylalanin hat man nicht gefunden. Nachdem schon HUNDESHAGEN das Vorkommen von Jod und Brom in organischer Bindung in verschiedenen Hornschwämmen gezeigt und das

[1]) Zeitschr. f. physiol. Chem. **24** u. **37**. Vergl. auch GREEN u. TOWER ebenda **35**.

[2]) Zeitschr. f. physiol. Chem. **52** S. 368.

[3]) Grundzüge einer vergl. Physiol. d. tier. Gerüstsubst. Heidelb. 1885.

[4]) KRUKENBERG, Ber d. d. chem. Gesellsch. **17** u. **18** und Zeitschr. f. Biol. **22**; CROOCKEWITT, Annal. d. Chem. u. Pharm. **48**; POSSELT ebenda **45**; CRAMER, Journ. f. prakt. Chem. **96**; VIGNON, Compt. Rend. **115**; WETZEL, Zeitschr. f. physiol. Chem. **29** u. Zentralbl. f. Physiol. **13** S. 113; BONDI, Zeitschr. f. physiol. Chem. **34**.

[5]) ABDERHALDEN u. STRAUSS, Zeitschr. f. physiol. Chem. **48**; KOSSEL u. KUTSCHER ebenda **31** S. 205.

jodhaltige Albumoid als Jodospongin bezeichnet hatte, ist später von HARNACK[1]) aus dem Badeschwamme durch Spaltung mit Mineralsäuren ein Jodospongin mit gegen 9 p. c. Jod und 4,5 p. c. Schwefel isoliert worden. Aus dem Spongin hat STRAUSS[2]) mit verdünnten Säuren Sponginosen verschiedener Art erhalten. Die Heterosponginose enthält die Hauptmenge des Jods und Schwefels, die Deuterosponginose enthält Kohlehydratgruppen. Das Jodospongin wird als Derivat der Heterosponginose aufgefasst. Das **Conchiolin** findet sich in den Schalen von Muscheln und Schnecken wie auch in den Eierschalen derselben Tiere. Es gibt nach WETZEL[3]) Glykokoll, Leuzin und reichlich Tyrosin. Die Menge des Diaminostickstoffes betrug 8,7 p. c. und die des Amidstickstoffes (aus den Schalen von Pinna) 3,47 p. c. Der **Byssus** enthält ebenfalls eine schwerlösliche, dem Conchiolin nahestehende Substanz, welche nach ABDERHALDEN[4]) viel Glykokoll und Tyrosin und ferner Alanin, Asparaginsäure und auffallend viel Prolin liefert. Spongin, Conchiolin Byssus.

Kornein hat man die Grundsubstanz des Achsenskelettes bei einigen Anthozoen genannt. Die bei den Gruppen Gorgonacea und Antipathidea vorkommende Grundsubstanz wird von C. MÖRNER[5]) Gorgonin genannt und sie unterscheidet sich von derjenigen der Pennatuliden, von ihm Pennatulin genannt, unter anderem dadurch, dass das letztere leicht von Pepsinsalzsäure gelöst wird. Die Spaltungsprodukte sind noch nicht mehr eingehend untersucht; ein von KRUKENBERG als „Kornikristallin" bezeichnetes kristallisierendes Produkt ist jedoch, wie MÖRNER gezeigt hat, nicht anderes als Jodkristalle. Nachdem DRECHSEL[6]) in dem Achsenskelette von Gorgonia Cavolini fast 8 p. c. Jod in der Trockensubstanz gefunden hatte, hat dann C. MÖRNER gezeigt, dass bei den Anthozoen im Allgemeinen die organische Gerüstsubstanz Halogene in organischer Bindung enthält. Jod kam bei allen untersuchten Arten, und zwar in Mengen von Spuren bis gegen 7 p. c. vor. Brom wurde — mit Ausnahme von zwei Antipathiden — gefunden in Mengen von 0,25—4 p. c., während Chlor, welches nie vermisst wurde, nur in Mengen von ein paar Zehnteln p. c. vorkam. Die Halogene kommen in der organischen Gerüstsubstanz, dem Gorgonin und Pennatulin, vor. Kornein.

Als Spaltungsprodukte des Gorgonins erhielt DRECHSEL Leuzin, Tyrosin, Lysin, Ammoniak und eine jodierte Aminosäure, die Jodgorgosäure, welch letztere nach WHEELER und JAMIESON und HENZE[7]) mit dem von den zwei erstgenannten synthetisch dargestellten 3,5-Dijodtyrosin $HOJ_2C_6H_2 . CH_2 . CHNH_2 COOH$ identisch ist. Bei Säurespaltung erhielt HENZE aus Gorgonin die drei Hexonbasen, reichlich Tyrosin und äussert wenig Leuzin. Bei Spaltung mit Barythydrat nur Lysin nebst Tyrosin und Glykokoll (in grosser Menge). Dijodtyrosin.

Das **Fibroin** und das **Serizin** sind die zwei Hauptbestandteile der Rohseide. Bei der Einwirkung von siedendem Wasser löst sich das Serizin (Seiden-

[1]) Zeitschr. f. physiol. Chem. **24**; HUNDESHAGEN, MALYS Jahresb. **25** S. 394; Vergl. auch L. SCOTT, Bioch. Zeitschr. **1**.

[2]) Bioch. Zentralbl. **3**.

[3]) l. c. Fussnote 4, S. 120.

[4]) Zeitschr. f. physiol. Chem. **55**.

[5]) Zeitschr. f. physiol. Chem. **51** u. **55**.

[6]) Zeitschr. f. Biol. **33**.

[7]) WHEELER u. JAMIESON, Amer. chem. Journ. **33**; WHEELER ebenda **38**; HENZE, Zeitschr. f. physiol. Chem. **38** u. **51**.

leim), welches nach einem von BONDI[1]) angegebenen Verfahren rein gewonnen wird, während das schwer lösliche Fibroin von der Form der ursprünglichen Fäden ungelöst zurückbleibt. Das Serizin, dessen genügend konzentrierte, warme Lösung beim Erkalten gelatinieren kann, wird von Mineralsäuren und mehreren Metallsalzen, von Essigsäure und Ferrozyankalium gefällt. Die von E. FISCHER[2]) untersuchte Spinnenseide ähnelt dem Fibroin, enthält aber nicht die Leimsubstanz Serizin.

Fibroin und Serizin.

Das Fibroin ist in konzentrierten Säuren und Alkalien löslich und durch Neutralisation wieder (in denaturierter Form) fällbar. Es gibt die Biuretprobe und die Reaktionen von MILLON und ADAMKIEWICZ, die letztere jedoch nur schwach. Das Fibroin hat ein besonders grosses Interesse durch die von FISCHER und seinen Mitarbeitern ausgeführten Hydrolysen und besonders durch die bei denselben erhaltenen, oben schon besprochenen Polypeptide. Hinsichtlich der Spaltungsprodukte sind für das Fibroin kennzeichnend: der grosse Gehalt an Glykokoll, Alanin und Tyrosin und die sehr kleinen Mengen von Hexonbasen nebst der fast vollständigen Abwesenheit von Monoaminodikarbonsäuren. Die Mengen der hydrolytischen Spaltungsprodukte der drei Seidesubstanzen, in so ferne als man sie bisher untersucht hat, findet man in der folgenden Tabelle, welche auch die Zahlen für Elastin, Leim und Koilin enthält.

Fibroin.

Hydrolyseprodukte von Albumoiden.

	Elastin[1])	Leim[1])	Koilin[3])	Serizin[1])	Fibroin[1])	Spinnenseide[5])
Glykokoll	25,75	16,5	1,2	0,15	36,0	35,13
Alanin	6,6	0,8	5,8	5,0	21,0	23,4
Valin	1,0	1,0				
Leuzin	21,4	2,1	13,2		1,5	1,76
Serin		0,4		6,6	1,6	
Asparaginsäure	+ ?	0,56	2,3		+	
Glutaminsäure	0,8	0,88	5,2			11,70
Zystin			0,74[7])			
Phenylalanin	3,9	0,4	2,3		1,5	
Tyrosin	0,34	0,0	5,4	5,0	10,5	8,20
Prolin	1,7	5,2	5,5		+	3,68
Oxyprolin		3,0				
Tryptophan						
Histidin		0,4	0,03[4])	4,0	+	
Arginin	0,3	9,3[2])	3,60[4])		1,0	5,24[6])
Lysin		2,75	1,64[4])		+	

[1]) Zitiert nach E. ABDERHALDEN Lehrb. d. physiol. Chem. 1906. [2]) KOSSEL u. KUTSCHER, Zeitschr. f. physiol. Chem. **31**. [3]) K. B. HOFMANN u. FR. PREGL, ebenda **52**. [4]) E. von KNAFFL-LENZ, ebenda **52**. [5]) E. FISCHER ebenda **53**. [6]) Als Arginin berechnet. [7]) Die Zahl ist etwas unsicher.

C. Abbauprodukte einfacher Proteine.

Bei der Hydrolyse der Proteine, sei es durch Säuren bezw. Alkalien oder durch Enzyme, entstehen Abbauprodukte derselben, welche verschiedene

[1]) Zeitschr. f. physiol. Chem. **34**.

[2]) Zeitschr. f. physiol. Chem. **53**.

Zwischenstufen zwischen den nativen Proteinen auf der einen Seite und den einfachsten Abbauprodukten, den Aminosäuren, auf der anderen zeigen. Unter diesen Produkten hat man seit lange her zwei Hauptgruppen, die noch in hohem Grade den Proteincharakter zeigen, unterschieden, nämlich die Albuminate und die Albumosen (und Peptone).

1. Albuminate.

Alkali- und **Azidalbuminate.** Die nativen Proteine werden bei hinreichend starker Einwirkung von Säuren oder Alkalien denaturiert. Durch Einwirkung von Alkalien können die meisten Proteine und ganz sicher wenigstens sämtliche native Eiweissstoffe unter Austritt von Stickstoff, bei stärkerer Alkaleinwirkung auch unter Austritt von Schwefel, unter gleichzeitiger Steigerung der spezifischen Drehung in eine neue Modifikation, welche man Alkalialbuminat genannt hat, übergeführt werden. Lässt man Ätzkali in Substanz oder starke Lauge auf eine konzentrierte Eiweisslösung, wie Blutserum oder Eiweiss, einwirken, so kann man das Alkalialbuminat als eine feste, in Wasser beim Erwärmen sich lösende Gallerte „LIEBERKÜHNS festes Alkalialbuminat", erhalten. Durch Einwirkung von verdünnter Alkalilauge auf mehr verdünnte Eiweisslösungen entstehen — langsamer bei Zimmertemperatur, rascher beim Erwärmen — Lösungen von Alkalialbuminat. Je nach der Natur des ursprünglichen Eiweisses und der Intensität der Alkalieinwirkung können diese Lösungen zwar ein etwas wechselndes Verhalten zeigen, aber es sind ihnen jedoch immer einige Reaktionen gemeinsam.

Entstehungsweise des Alkalialbuminates.

Löst man Eiweiss in überschüssiger, konzentrierter Salzsäure oder digeriert man eine mit einer Säure, am einfachsten mit 1—2 p. m. Salzsäure, versetzte Eiweisslösung in der Wärme oder digeriert man endlich Eiweiss mit Pepsinchlorwasserstoffsäure kürzere Zeit, so erhält man ebenfalls neue Eiweissmodifikationen, welche zwar unter sich ein etwas abweichendes Verhalten zeigen können, aber auch gewisse Reaktionen gemeinsam haben. Diese Modifikationen, welche ebenfalls bei genügender Konzentration als eine feste Gallerte gewonnen werden können, nennt man Azidalbuminate oder Azidalbumine, bisweilen auch Syntonine, wenn man auch als Syntonin vorzugsweise dasjenige Azidalbuminat bezeichnet, welches aus den Muskeln bei ihrer Extraktion mit Salzsäure von 1 p. m. erhalten wird.

Entstehungsweise des Azidalbuminates.

Den Alkali- und Azidalbuminaten, die aus eigentlichen Eiweissstoffen stammen, sind folgende Reaktionen gemeinsam. Sie sind fast unlöslich in Wasser und verdünnter Kochsalzlösung (vergl. das oben S. 102 Gesagte), lösen sich aber leicht in Wasser nach Zusatz von einer sehr kleinen Menge Säure oder Alkali. Eine solche, möglichst nahe neutrale Lösung gerinnt beim Sieden nicht. Bei Zimmertemperatur wird sie durch Neutralisation des Lösungsmittels mit Alkali, bezw. Säure gefällt. Die Lösung eines Alkali- oder Azidalbuminates in Säure wird leicht, eine Lösung in Alkali dagegen, je nach dem Alkaligehalte, schwer

Eigenschaften der Albuminate.

oder nicht durch Sättigung mit NaCl gefällt. Mineralsäuren im Überschuss fällen die Lösungen sowohl der Azid- wie der Alkalialbuminate. Die, soweit möglich, neutralen Lösungen dieser Stoffe werden auch von vielen Metallsalzen gefällt.

Trotz dieser Übereinstimmung in Reaktionen sind jedoch die aus einem und demselben Eiweissstoffe mit Säure oder Alkali erhaltenen Albuminate nicht identisch, und durch Auflösung des Alkalialbuminates in etwas Säure erhält man nicht das entsprechende Azidalbuminat, ebensowenig wie umgekehrt das in Wasser mit wenig Alkali gelöste Azidalbuminat die entsprechende Alkalialbuminatlösung darstellt. Im ersteren Falle erhält man die in Wasser lösliche Verbindung des Alkalialbuminates mit der Säure und im letzteren die lösliche Verbindung des Azidalbuminates mit dem zugesetzten Alkali. Der chemische Vorgang bei der Denaturierung des Eiweisses mit einer Säure ist nämlich nicht ganz derselbe wie bei der Denaturierung mit einem Alkali und dementsprechend sind auch die Denaturierungsprodukte verschiedener Art. Die Alkalialbuminate sind verhältnismässig starke Säuren. Sie können in Wasser durch Zusatz von $CaCO_3$, unter Austreibung von CO_2, gelöst werden, was mit den typischen Azidalbuminaten nicht gelingt, und sie zeigen, den Azidalbuminaten gegenüber, auch andere Abweichungen, welche mit ihrer stark ausgeprägten Säurenatur im Zusammenhange stehen. Verdünnte Lösungen von Alkalien wirken auch auf das Eiweiss mehr eingreifend als Säuren von entsprechender Konzentration ein. Im ersteren Falle spaltet sich ein Teil des Stickstoffes und oft auch des Schwefels ab, und es kann wegen dieses Verhaltens zwar ein Azidalbuminat durch Alkalieinwirkung in ein Alkalialbuminat, aber nicht umgekehrt ein solches durch Säure in das entsprechende Azidalbuminat desselben Eiweissstoffes übergeführt werden (K. Mörner[1]). Dies schliesst jedoch natürlich nicht die Möglichkeit aus, dass man durch stärkere Säurewirkung Produkte erhalten kann, welche den durch weniger starke Alkalieinwirkung entstandenen vielleicht entsprechen.

Unterschiede zwischen Alkali- und Azidalbuminat.

Das Prinzip der Darstellung der Albuminate ist schon oben angegeben worden. Aus einer mit Alkali, bezw. mit Säure behandelten Eiweisslösung kann das entsprechende Albuminat durch Neutralisation mit Säure, bezw. Alkali ausgefällt werden. Den ausgewaschenen Niederschlag löst man in Wasser mit Hilfe von ein wenig Alkali, resp. Säure und fällt wiederum durch Neutralisation des Lösungsmittels. Den mit Wasser ausgewaschenen Niederschlag behandelt man, wenn es um die Darstellung eines reinen Präparates in fester Form sich handelt, mit Alkohol-Äther.

Albuminatähnliche Stoffe.

Bei der Darstellung von sowohl Azid- wie Alkalialbuminaten können auch Albumosen oder denselben nahestehende Albuminate gebildet werden. Ein solcher Stoff ist die „Alkalialbumose“ von Maas[2]). Zu den Alkalialbuminaten gehören auch die von Paal[3]) aus Eiereiweiss dargestellten zwei Säuren, Lysalbinsäure und Protalbinsäure. Die Des-

[1]) Pflügers Arch. **17.**

[2]) Zeitschr. f. physiol. Chem. **30.**

[3]) Ber. d. d. chem. Gesellsch. **35.**

amidoalbuminsäure von SCHMIEDEBERG[1]) ist ebenfalls ein Alkalialbuminat, welches durch so schwache Alkaliwirkung entstand, dass zwar ein Teil des Stickstoffes austrat, der Gehalt an Schwefel aber unverändert blieb.

Dem Alkalialbuminate ähnelt sehr in bezug auf Löslichkeits- und Fällbarkeitsverhältnisse eine von BLUM durch Einwirkung von Formol auf Eiweiss erhaltene, mit dem Albuminate jedoch nicht identische Eiweissverbindung, die er Protogen genannt hat[2]).

2. Albumosen und Peptone.

Als Peptone bezeichnete man früher die Endprodukte der Zersetzung der Eiweissstoffe durch proteolytische Enzyme, insofern als diese Endprodukte noch wahre Eiweissstoffe sind, während man als Albumosen, Proteosen oder Propeptone die bei der Peptonisierung des Eiweisses entstehenden Zwischenprodukte, insofern als sie nicht albuminatähnliche Substanzen sind, bezeichnete. Albumosen und Peptone können auch bei der hydrolytischen Zersetzung des Eiweisses mit Säuren oder Alkalien wie auch bei der Fäulnis desselben entstehen. Sie können auch in sehr kleinen Mengen als Laborationsprodukte bei der Untersuchung von tierischen Flüssigkeiten und Geweben auftreten, und die Frage, inwieweit sie in diesen unter physiologischen Verhältnissen vorgebildet sind, ist deshalb schwer zu entscheiden. Albumosen und Peptone.

Zwischen demjenigen Pepton, welches das letzte Spaltungsprodukt repräsentiert, und derjenigen Albumose, welche dem ursprünglichen Eiweiss am nächsten steht, gibt es eine Reihe von Zwischenstufen. Unter solchen Umständen muss es gewiss eine missliche Aufgabe sein, eine scharfe Grenze zwischen der Pepton- und der Albumosegruppe zu ziehen, und ebenso schwierig dürfte es auch heutzutage sein, die Begriffe Peptone und Albumosen in exakter und befriedigender Weise zu definieren.

Wenn man also früher die Peptone als die letzten Endprodukte der Hydrolyse, welche noch wahre Eiweissstoffe sind, betrachtete, so ist daran zu erinnern, dass, seitdem man die polypeptidartigen Spaltungsprodukte der Proteine und ebenso die synthetisch dargestellten Polypeptide kennen gelernt hat, es nicht möglich ist, zu sagen, was man unter dem Begriffe wahrem Eiweiss zu verstehen hat, und ferner, dass es gewiss eine sehr grosse Anzahl von Zwischenstufen zwischen dem ursprünglichen, denaturierten Eiweisse und den einfachsten Abbauprodukten gibt. Dass diejenigen Stoffe, die man Albumosen und Peptone genannt hat, meistens Gemenge sind, ist wohl auch unzweifelhaft; und man hat sogar in Frage gestellt (ABDERHALDEN[3]), ob es nicht am besten wäre, den Begriff Albumosen gänzlich fallen zu lassen und sämtliche, früher als Albu- Albumosen und Peptone.

[1]) Arch. f. exp. Path. u. Pharm. **39**.

[2]) BLUM, Zeitschr. f. physiol. Chem. **22**. Ältere Untersuchungen rühren von LOEW her, vergl. MALYS Jahresb. 1888. Über die Einwirkung des Formaldehydes vergl. man ferner BENEDICENTI, Arch f. (Anat. u.) Physiol. 1897; L. SCHWARZ, Zeitschr. f. physiol. Chem. **31**; BLISS u. NOVY, Journ. of exp. Med. **4**.

[3]) Handb. der Bioch. von C. OPPENHEIMER Bd. **1**. 1908.

mosen beschriebenen Produkte nur als durch Ammoniumsulfat etc. fällbare Peptone zu nennen.

Wenn nun auch ein solcher Vorschlag vieles für sich hat, so dürfte es jedoch, in Anbetracht der grossen Bedeutung, welche der Begriff Albumosen allgemein gewonnen hat, noch zu früh sein, in einem Lehrbuche den Begriff Albumosen gänzlich über Bord zu werfen, und es werden deshalb hier, wie in den früheren Auflagen, an der Hand der historischen Entwickelung die Albumosen und Peptone in dem gewöhnlichen Sinne abgehandelt.

Albumosen in älterem Sinne.

Als **Albumosen** bezeichnete man früher Eiweissstoffe, deren Lösungen beim Sieden bei neutraler oder schwach saurer Reaktion nicht gerinnen, und welche, zum Unterschied von den Peptonen, hauptsächlich durch folgende Eigenschaften charakterisiert sind. Die wässerige Lösung wird bei Zimmertemperatur von Salpetersäure wie auch von Essigsäure und Ferrozyankalium gefällt und die Niederschläge zeigen das Eigentümliche, dass sie beim Erwärmen verschwinden und beim Abkühlen wieder auftreten. Sättigt man eine Lösung von Albumosen mit NaCl in Substanz, so scheiden sich die Albumosen bei neutraler Reaktion teilweise, bei Zusatz von mit Salz gesättigter Säure mehr vollständig aus. Der Niederschlag, welcher beim Erwärmen sich auflösen kann, ist eine Verbindung von Albumose mit der Säure.

Peptone in älterem Sinne.

Als **Peptone** bezeichnete man dagegen früher in Wasser leicht lösliche, in der Hitze ebenfalls nicht gerinnbare Eiweissstoffe, deren Lösungen weder von Salpetersäure, noch von Essigsäure und Ferrozyankalium, noch von NaCl und Säure gefällt wurden.

Gemeinsame Reaktionen der Albumosen und Peptone.

Als Reaktionen und Eigenschaften, welche den Albumosen und Peptonen gemeinsam sind, bezeichnete man früher folgende: Sie geben sämtliche Farbenreaktionen des Eiweisses, die Biuretprobe aber mit einer schöner roten Farbe als gewöhnliches Eiweiss. Sie werden von ammonikalischem Bleiessig, von Quecksilberchlorid, Gerbsäure, Phosphorwolfram- resp. Phosphormolybdänsäure, Kaliumquecksilberjodid und Salzsäure und endlich auch von Pikrinsäure gefällt. Von Alkohol werden sie gefällt aber nicht koaguliert, d. h. der Niederschlag ist selbst nach langdauernder Alkoholeinwirkung in Wasser löslich. Die Albumosen und Peptone sind ferner etwas mehr diffusionsfähig als die nativen Eiweissstoffe und die Diffusionsfähigkeit ist grösser in dem Masse, als die fragliche Substanz dem letzten Endprodukte, dem gegenwärtig sogenannten echten Pepton, näher steht.

Diese ältere Anschauung hat indessen allmählich eine wesentliche Umgestaltung erfahren. Nachdem Heynsius[1]) beobachtet hatte, dass das Ammoniumsulfat ein allgemeines Fällungsmittel für Eiweiss, auch Pepton in älterem Sinne, ist, haben nämlich Kühne und seine Schüler[2]) in diesem Salz ein Mittel zur

[1]) Pflügers Arch. **34**.

[2]) Vergl. Kühne, Verhandl. d. naturh. Vereins zu Heidelberg (N. F.) **3**; J. Wenz, Zeitschr. f. Biol. **22**; Kühne u. Chittenden ebenda **22**; R. Neumeister ebenda **23**; Kühne ebenda **29**.

Trennung von Albumosen und Peptonen sehen wollen. Diejenigen Verdauungsprodukte, welche durch Sättigen ihrer Lösung mit Ammoniumsulfat sich ausscheiden oder überhaupt sich aussalzen lassen, werden nach dem Vorgange Kühnes nunmehr allgemein als Albumosen, diejenigen dagegen, welche dabei in Lösung bleiben, als Peptone oder echte Peptone bezeichnet. Solche echte Peptone entstehen nach Kühne rasch und in verhältnismässig grosser Menge bei der Pankreasverdauung, bei der Pepsinverdauung dagegen nur in geringer Menge oder erst bei mehr anhaltender Digestion. Albumosen und Peptone in modernem Sinne.

Wie Schützenberger und dann auch Kühne[1]) zeigten, kann das Eiweiss, wenn es mit verdünnten Mineralsäuren oder mit proteolytischen Enzymen zersetzt wird, zwei Hauptgruppen von neuen Eiweissstoffen liefern, von denen die eine — die Antigruppe — eine grössere Resistenz gegen weitere Einwirkung von Säuren und Enzymen als die andere — die Hemigruppe — zeigt. Diese zwei Gruppen sollten nach Kühne noch vereint, wenn auch in verschiedenen relativen Mengen, in den verschiedenen Albumosen vorhanden sein, und jede Albumose sollte also sowohl die Anti- wie die Hemigruppe enthalten. Dasselbe galt nach ihm auch von dem bei der Pepsinverdauung entstandenen Pepton, welches er aus dem Grunde Amphopepton nannte. Bei der Verdauung mit Trypsin sollte dagegen eine Spaltung des Amphopeptons in Antipepton und Hemipepton stattfinden. Von diesen zwei Peptonen konnte dann das Hemipepton weiter in Aminosäuren und andere Stoffe gespaltet werden, während das Antipepton unangegriffen blieb. Bei hinreichend energischer Trypsinwirkung sollte zuletzt nur ein Pepton, das sogenannte Antipepton, zurückbleiben. Anti- und Hemisubstanzen.

Kühne und seine Schüler, welche sehr umfassende Untersuchungen über Albumosen und Peptone gemacht haben, unterschieden ferner mit Rücksicht auf die verschiedenen Löslichkeits- und Fällbarkeitsverhältnisse zwischen verschiedenen Arten von Albumosen. Bei der Pepsinverdauung von Fibrin[2]) hatten sie folgende Albumosen erhalten: a) Heteroalbumose, unlöslich in Wasser aber löslich in verdünnter Salzlösung. b) Protalbumose, in Salzlösung und in Wasser löslich. Diese zwei Albumosen werden bei neutraler Reaktion von NaCl gefällt, aber nicht vollständig. Die Heteroalbumose kann durch längeres Stehen unter Wasser oder durch Trocknen in eine, in verdünnter Salzlösung unlösliche Modifikation, die c) Dysalbumose übergehen. d) Deuteroalbumose nannten sie eine Albumose, die in Wasser und verdünnter Salzlösung sich löst, durch Sättigung mit NaCl gar nicht aus neutraler, sondern erst aus saurer Lösung (unvollständig) gefällt wird. Der Niederschlag ist eine Verbindung von Albumose mit Säure (Herth)[3]). Die Deuteroalbumose ist wesentlich dasselbe, was Brücke als Pepton bezeichnet hatte. Die verschiedenen Albumosen.

[1]) Schützenberger, Bull. soc. chim. **23**; Kühne, Verhandl. d. naturh.-med. Vereins zu Heidelberg (N. F.) **1** und Kühne u. Chittenden, Zeitschr. f. Biol. **19**; Vergl. auch Paal, Ber. d. d. chem. Gesellsch. **27**.

[2]) Vergl. Kühne u. Chittenden, Zeitschr. f. Biol. **20**.

[3]) Monatsh. f. Chem. **5**.

Albumosen.

Die aus verschiedenen Proteinen erhaltenen Albumosen sind nicht identisch, sondern unterscheiden sich durch ein etwas abweichendes Verhalten zu Fällungsreagenzien. Man hat diesen verschiedenen Albumosen auch besondere Namen, je nach der Muttersubstanz derselben, gegeben und man spricht also von Globulosen, Vitellosen, Kaseosen, Myosinosen, Elastosen usw. Auch hier unterscheidet man dann weiter zwischen verschiedenen Arten von Albumosen, wie z. B. Proto-, Hetero- und Deuterokaseosen. Alle bei der Verdauung von tierischem oder pflanzlichem Eiweiss entstehenden Albumosen werden von CHITTENDEN [1]) unter dem gemeinschaftlichen Namen Proteosen zusammengefasst. Einzelne Proteosen hat man auch kristallinisch erhalten (SCHRÖTTER).

Proteosen.

Atmidalbumose nannte NEUMEISTER [2]) eine durch Einwirkung gespannter Wasserdämpfe auf Fibrin von ihm erhaltene Albumose. Gleichzeitig erhielt er auch eine, gewissermassen zwischen den Albuminaten und den Albumosen stehende Substanz, das Atmidalbumin.

Von den löslichen Albumosen bezeichnete NEUMEISTER die Proto- und Heteroalbumose als primäre Albumosen, die dem Pepton näher verwandten Deuteroalbumosen dagegen als sekundäre Albumosen. Wesentliche Unterschiede zwischen beiden Gruppen sind nach ihm folgende [3]). Von Salpetersäure werden die primären Albumosen in salzfreier, die sekundären dagegen erst in salzhaltiger Lösung gefällt, wobei zu bemerken ist, dass einige Deuteroalbumosen, wie die Deuterovitellose und die Deuteromyosinose, von Salpetersäure erst nach Sättigung der Lösung mit NaCl gefällt werden. Kupfersulfatlösung (2 : 100) wie auch NaCl in Substanz in neutraler Flüssigkeit fällen die primären, nicht aber die sekundären Albumosen. Aus einer mit NaCl gesättigten Lösung werden nach Zusatz von salzgesättigter Essigsäure die primären vollständig, die sekundären dagegen nur teilweise gefällt. Essigsäure und Ferrozyankalium fällen die primären Albumosen leicht, die sekundären nur teilweise und erst nach einiger Zeit. Die primären Albumosen werden ferner nach PICK [4]) von Ammoniumsulfat (bis zu halber Sättigung der Lösung zugesetzt) vollständig gefällt, während die sekundären Albumosen hierbei in Lösung bleiben.

Primäre und sekundäre Albumosen.

Peptone.

Die echten Peptone, wie man sie früher erhielt, sind ungemein hygroskopisch und zischen auf wie Phosphorsäureanhydrid, wenn sie in völlig trockenem Zustande mit wenig Wasser benetzt werden. Sie sind ungemein leicht löslich in Wasser, diffundieren leichter als die Albumosen und werden von Ammoniumsulfat nicht gefällt. Zum Unterschied von den Albumosen werden die echten Peptone ferner nicht gefällt von Salpetersäure (selbst in salzgesättigter Lösung),

[1]) Vergl. KÜHNE u. CHITTENDEN, Zeitschr. f. Biol. **22** u. **26**; NEUMEISTER ebenda **23**; CHITTENDEN and HARTWELL, Journ. of Physiol. **11** u. **12**; CHITTENDEN and PAINTER, Studies from the laborat. etc. Yale University. **2**. New Haven 1887; CHITTENDEN ebenda **3**; SEBELIEN, Chem. Zentralbl. 1890; CHITTENDEN and GOODWIN, Journ. of Physiol. **12**.

[2]) Zeitschr. f. Biol. **26**. Vergl. ferner CHITTENDEN u. MEARA, Journ. of Physiol. **15** und SALKOWSKI, Zeitschr. f. Biol. **34** u. **37**.

[3]) NEUMEISTER, Zeitschr. f. Biol. **24** u. **26**.

[4]) Zeitschr. f. physiol. Chem. **24**.

Echte Peptone.

von salzgesättigter Essigsäure und Chlornatrium, von Ferrozyankalium und Essigsäure, Pikrinsäure, Trichloressigsäure, Quecksilberjodidjodkalium und Salzsäure. Sie werden gefällt von Phosphorwolframsäure (Phosphormolybdänsäure), Sublimat (bei Abwesenheit von Neutralsalz), absolutem Alkohol und von Gerbsäure, welch letztere indessen im Überschuss den Niederschlag wieder löst. Als wichtiger Unterschied zwischen dem Ampho- und dem Antipepton hob man ferner hervor, dass nur jenes aber nicht dieses die Millonsche Reaktion gibt.

Löslichkeit in Alkohol.

Hinsichtlich der Fällbarkeit durch Alkohol ist indessen zu bemerken, dass nach Fränkel nicht nur die Säureverbindungen der Peptone (Paal), sondern auch die freien Peptone in Alkohol löslich sind, und Fränkel hat sogar auf diesem Verhalten eine Methode zu ihrer Reindarstellung gegründet. Schrötter[1]) hat auch kristallisierbare Albumosen dargestellt, die in heissem Alkohol, namentlich Methylalkohol, löslich waren.

Diese, während einiger Zeit noch geltenden Anschauungen über die hydrolytischen Spaltungsprodukte der peptischen und tryptischen Verdauung sind dann später in mehreren Punkten vervollständigt oder geändert worden.

Spaltungsprodukte der Pepsinverdauung.

Die alte Anschauung, dass bei der Pepsinverdauung nur Albumosen und Peptone, aber keine einfacheren Spaltungsprodukte entstehen können, hat als unhaltbar sich erwiesen. Die Arbeiten von Zunz, Pfaundler, Salaskin, D. Lawrow, Langstein[2]) u. a. haben nämlich gezeigt, dass bei sehr langdauernder Verdauung einfachere, teils ihrer Natur nach noch unbekannte, teils bekannte Stoffe, wie Alanin, Leuzin, Leuzinimid, Valin, Asparagin- und Glutaminsäure, Phenylalanin, Tyrosin, Prolin und Lysin und sogar noch andere Produkte, wie Oxyphenyläthylamin, Tetra- und Pentamethylendiamin, entstehen können. Die Biuretreaktion hat man jedoch nicht zum Verschwinden bringen können und bezüglich des Auftretens von Tryptophan sind die Angaben etwas strittig. Malfatti erhielt bei der Pepsinverdauung Tryptophan nur bei Anwendung von gewissen, anscheinend nicht reinen Pepsinpräparaten, vermisste aber dasselbe bei Anwendung von nach Pekelharing gereinigtem Pepsin. Nach Pekelharing[3]) soll dagegen auch das gereinigte Pepsin eine Tryptophanbildung erzeugen, wenn nur die Lösung reich an Pepsin oder, bei geringerem Pepsingehalte, der Säuregrad nicht zu hoch ist.

Verdauungsprodukte.

Zu den angeführten Versuchsergebnissen ist jedoch zu bemerken, dass offenbar nicht alle die gefundenen Produkte, z. B. das Oxyphenyläthylamin und die Diamine, durch eine Pepsinwirkung, sondern durch die Wirkung anderer Enzyme entstanden sind. In einigen Fällen hat man mit unzweifelhaft sehr unreinem Pepsin gearbeitet oder sogar Selbstverdauungsversuche mit der Magenschleimhaut ausgeführt, und die Wirkung auch anderer Enzyme ist folglich in solchen Versuchen nicht ausgeschlossen. In anderen Fällen wiederum hat man sehr lange, selbst ein ganzes Jahr mit Pepsin und viel Säure (sogar 1 p. c. Schwefelsäure) verdaut, ohne den Einfluss einer protrahierten Säurewirkung allein auf die Albumosen zu kontrollieren. Inwieweit durch langdauernde Säurewirkung allein eine Hydrolyse unter Ab-

[1]) Fränkel, Zur Kenntnis der Zerfallsprodukte des Eiweisses bei peptischer und tryptischer Verdauung. Wien 1896; Schrötter. Monatsh. f. Chem. **14** u. **16**.

[2]) Zunz, Zeitschr. f. physiol. Chem. **28** u. Hofmeisters Beiträge **2**; Pfaundler, Zeitschr. f. physiol. Chem. **30**; Salaskin ebenda **32**; Salaskin u. Kowalewsky ebenda **38**; Lawrow ebenda **33**; Langstein, Hofmeisters Beiträge **1** u. **2**.

[3]) Vergl. Malfatti, Zeitschr. f. physiol. Chem. **31**; Pekelharing, Arch. d. scienc. biol. de St. Pétersbourg **11**, Pawlow-Festband.

spaltung von Aminosäuren zustande kommen kann, ist übrigens noch Gegenstand strittiger Angaben.

Die Ansicht Kühnes, dass bei der Trypsinverdauung immer ein nicht weiter spaltbares Pepton, das sogenannte Antipepton, zurückbleibt, ist ebenfalls streng genommen nicht richtig. Durch hinreichend lange dauernde Selbstverdauung der Pankreasdrüse konnte nämlich Kutscher[1]) als Endprodukt ein die Biuretreaktion nicht mehr gebendes Gemenge von Verdauungsprodukten erhalten, und dieselbe Erfahrung haben auch andere gemacht. Dem gegenüber ist aber zu bemerken, erstens, dass die von Siegfried (vergl. unten) isolierten Anti-

Trypsin-peptone.

peptone in der Tat sehr schwer von dem Trypsin gespalten werden, und zweitens, dass das vollständige Schwinden der Biuretreaktion einen Zerfall der Peptone in Aminosäuren nicht beweist. Wie zuerst E. Fischer und Abderhalden[2]) gezeigt haben, entstehen nämlich bei der Trypsinverdauung polypeptidartige Stoffe, die einer fortgesetzten Einwirkung des Enzymes widerstehen, die aber bei hydrolytischer Spaltung mit Säuren mehrere verschiedenartige Aminosäuren liefern. Ähnliches gilt wahrscheinlich auch für die Pepsinverdauung (vergl. unten) und der, hinsichtlich der Verdauungsprodukte, zwischen Pepsin- und Trypsinverdauung sich vorfindende Unterschied würde also wesentlich nur darin bestehen, dass bei der ersteren die Spaltung langsamer verläuft und weniger weit geht, indem nämlich die Biuretreaktion bestehen bleibt und meistens keine Tryptophanbildung stattfindet.

Mittelst Anwendung von der, namentlich von der Hofmeisterschen Schule ausgebildeten Methode der fraktionierten Aussalzung mit Ammonium- oder Zinksulfat, wie auch nach der Siegfriedschen Eisenalaunmethode sind in neuerer Zeit zahlreiche Versuche zur Trennung der verschiedenen Albumosen und Peptone von Umber, Alexander, Pfaundler, Pick, Zunz, Siegfried und seinen Schülern[3]) ausgeführt worden. Es ist hierdurch nicht nur eine grössere Anzahl von Albumosen bekannt geworden, sondern es haben auch die älteren Vorstellungen über die primär entstehenden Produkte eine wesentliche Änderung erfahren. Gleich im Anfange der Verdauung, auch der peptischen, findet eine Spaltung des Eiweissmoleküles in mehrere Komplexe statt. Entgegen der An-

Primär gebildete Verdauungsprodukte.

sicht von Huppert[4]), dass die Albumosen bei der Pepsinverdauung immer aus primär gebildetem Azidalbuminat hervorgehen, sollen nach Pick und Zunz sowohl das Azidalbuminat wie mehrere Albumosen schon im Anfange der Verdauung, also primär, auftreten. Nach Goldschmidt[5]) soll übrigens bei Einwirkung von

[1]) Zeitschr. f. physiol. Chem. **25**, **26**, **28** und: Die Endprodukte der Trypsinverdauung, Habilit.-Schrift Strassburg 1899.

[2]) Zeitschr. f. physiol. Chem. **39**.

[3]) Umber, Zeitschr. f. physiol. Chem. **25**; Alexander ebenda **25**; Pfaundler ebenda **30**; Zunz, ebenda **28** und Hofmeisters Beiträge **2**; Pick ebenda **2** und Zeitschr. f. physiol. Chem. **24** u. **28**; Siegfried, s. unten die Literatur über Peptone.

[4]) Schütz u. Huppert, Pflügers Arch. **80**.

[5]) F. Goldschmidt, Über die Einwirkung von Säuren auf Eiweissstoffe. Inaug.-Diss. Strassburg 1898.

verdünnter Säure allein eine Abspaltung von Albumosen gleichzeitig mit der Azidalbuminatbildung stattfinden. Ausser den Albumosen entstehen aber nach Zunz und Pfaundler schon von Anfang an, also ebenfalls primär, andere, nicht aussalzbare Produkte, welche nicht die Biuretreaktion geben und nur zum Teil durch Phosphorwolframsäure fällbar sind. Diese, noch nicht näher studierten Produkte scheinen Zwischenstufen zwischen Peptonen und Aminosäuren zu sein und sie entsprechen wahrscheinlich den von Fischer und Abderhalden bei der Trypsinverdauung erhaltenen polypeptidartigen Stoffen.

Albumosenfraktionen.

Durch fraktionierte Fällung mit Ammoniumsulfat hat Pick aus dem Witte-Pepton verschiedene Hauptfraktionen von Albumosen erhalten. Die erste enthält die Proto- und Heteroalbumose, deren Fällungsgrenzen bei 24—42 prozentiger Sättigung mit Ammoniumsulfatlösung, d. h. also bei Gegenwart von 24—42 ccm gesättigter Ammoniumsulfatlösung in 100 ccm Flüssigkeit, liegen. Dann folgt die Fraktion A mit der prozentigen Sättigung 54—62, darauf die dritte Fraktion B mit der Sättigung 70—95 und endlich Fraktion C, fällbar aus salzgesättigter Lösung beim Ansäuern mit salzgesättigter Schwefelsäure.

Primäre und sekundäre Albumosen.

Die Hetero- und Protalbumosen sind also nicht die einzigen primären Albumosen. Auch in einer, durch Ammoniumsulfatsättigung in neutraler Flüssigkeit erhältlichen Albumosefraktion, welche eigentlich nur sekundäre Albumosen enthalten sollte, können primär gebildete Albumosen, wie die „Glukoalbumose“ (Pick), welche eine Kohlehydratgruppe enthält, und die sogen. „Synalbumose“ Hofmeisters[1]) vorkommen. Es ist also nicht länger möglich, eine ungleiche Aussalzbarkeit als wesentlichen Unterschied zwischen primären und sekundären Albumosen gelten zu lassen.

Dass es eine grosse Anzahl sogenannter Albumosen von verschiedener Fällbarkeit und verschiedenen Eigenschaften überhaupt gibt, ist wohl unzweifelhaft, und bei ihrer Untersuchung nach verschiedenen Methoden treten immer neue Unterschiede zutage. So werden z. B. nach Rona und Michaelis[2]) einige Albumosen von Mastixemulsion gefällt, andere dagegen nicht. Die durch Mastix fällbaren sind sämtlich aussalzbar, während die aussalzbaren nicht alle durch Mastix fällbar sind. Die Hetero- und Protalbumose wirken nach Zunz[3]) dem kolloidalen Golde gegenüber als starke Schutzkolloide, was nicht mit den anderen der Fall ist, und ferner werden nach ihm auch die sogen. primären Albumosen leichter von Chondroitinschwefelsäure und Essigsäure als die sogen. sekundären gefällt. Es sollen ferner nach A. Hunter[4]) nur die primären, nicht aber die sekundären Albumosen durch Protamine ausgefällt werden. Es ist wohl auch unzweifelhaft, dass zwischen denjenigen Albumosen, welche dem ursprünglichen Eiweiss am nächsten stehen, und den stärker abgebauten Albumosen zahlreiche Zwischenglieder bestehen; die Schwierigkeiten, welche einer Isolierung und Reindarstellung dieser verschiedenen Glieder im Wege stehen, sind aber so ausserordentlich gross, dass man die bisher isolierten Albumosen nicht als chemische

Primäre und sekundäre Albumosen.

[1]) Ergebn. d. Physiol. **1** Abt. 1 S. 783.

[2]) Bioch. Zeitschr. **3**.

[3]) Arch. internat. d. Physiol. **1** und **5**, auch Bull. Soc. Roy. Scienc. med. et natur. Bruxelles **64**.

[4]) Journ. of. Physiol. **37**.

Individuen betrachten kann. Unter solchen Umständen dürfte auch ein näheres Eingehen auf die Eigenschaften der verschiedenen, bisher dargestellten Albumosen von wenig Interesse sein.

Von grossem Interesse wäre es allerdings, wenn man bestimmte Unterschiede in dem chemischen Bau der verschiedenen Albumosen sicher nachweisen könnte. Solche Unterschiede glaubt man auch in der Tat in einigen Fällen gefunden zu haben. So hat Hart die Heteroalbumose (aus Muskelsyntonin) bedeutend reicher an Arginin und ärmer an Histidin als die Protalbumose gefunden, und auch zwischen der Hetero- und Protalbumose aus Fibrin hat Pick bestimmte Unterschiede beobachtet. Die Heteroalbumose soll nämlich nur sehr wenig Tyrosin und Indol, aber reichlich Leuzin und Glykokoll liefern und etwa 39 p. c. des Gesamtstickstoffes in basischer Form enthalten. Die Protalbumose liefert dagegen nach Pick reichlich Tyrosin, bezw. Indol, nur wenig Leuzin und kein Glykokoll, und sie enthält nur etwa 25 p. c. basischen Stickstoff. In der Hauptsache ähnliche Resultate bezüglich der Menge des Basenstickstoffes in den zwei Albumosen haben auch Friedmann, Hart und Levene erhalten, während der letztgenannte dagegen ebensowenig wie Adler[1]) die Angaben Picks über den verschiedenen Gehalt der zwei Albumosen an Monoaminosäuren bestätigen konnte. Diese abweichenden Resultate dürften wohl dadurch zu erklären sein, dass man nicht mit reinen Substanzen, sondern mit Gemengen gearbeitet hat. Nach Haslam[2]) soll in der Tat die sogen. Protalbumose ein Gemenge von zwei Albumosen sein, die er als α- und β-Protalbumose bezeichnet und die eine verschiedene Fällbarkeit gegenüber Alkohol und Halbsättigung mit Ammoniumsulfat zeigen.

Proto- und Hetero-albumosen.

Die Heteroalbumose soll ferner nach Pick auch viel resistenter gegen die Trypsinverdauung als die Protalbumose sein, ein Verhalten, welches mit der Annahme Kühnes von einem widerstandsfähigeren Atomkomplex, einer Antigruppe im Eiweiss im Einklange ist. Kühne und Chittenden[3]) erhielten in der Tat bei der Trypsinverdauung von Heteroalbumose regelmässig eine Abscheidung von sogenanntem Antialbumid, einem Körper, der bei der Trypsinverdauung sehr schwer angreifbar ist, dabei als eine Gallerte sich ausscheidet und reicher an Kohlenstoff (57,5—58,09 p. c.) aber ärmer an Stickstoff (12,61 bis 13,94 p. c.) als das ursprüngliche Eiweiss ist. Das Auftreten von solchen widerstandsfähigen Komplexen bei der Verdauung ist auch von anderen wiederholt beobachtet worden.

Antialbumid.

Das Antialbumid hat in neuerer Zeit ein erhöhtes Interesse dadurch erhalten, dass, wie Danilewski als erster fand und andere Forscher, Okunew,

[1]) Hart, Zeitschr. f. physiol. Chem. **33**; Pick ebenda **28**; Friedmann ebenda **29**; Levene, Journ. of biol. Chem. **1**; R. Adler, Die Heteroalbumose und Protalbumose des Fibrins. Dissert. Leipzig 1907.

[2]) Journ. of Physiol. **32** u. **36**.

[3]) Kühne u. Chittenden, Zeitschr. f. Biol. **19** u. **20**.

Sawjalow, Lawrow und Salaskin und Kurajeff dann weiter gezeigt haben, Lablösung, Magensaft, Pankreassaft und Papayotinlösung ähnliche Gerinnsel in nicht zu verdünnten Albumoselösungen hervorrufen können. Diese Gerinnsel, von Sawjalow „Plasteine“ (Gerinnsel mit Lab) und von Kurajeff[1]) „Koagulosen“ (Gerinnsel mit Papayotin) genannt, ähneln in mehreren Beziehungen dem Antialbumid und haben oft einen hohen Kohlenstoffgehalt, 57—60 p. c., und einen Gehalt von 13—14,6 p. c. Stickstoff. In anderen Fällen ist der Gehalt sowohl an Kohlenstoff wie an Stickstoff niedriger (Lawrow). Plasteine.

Über die Bedeutung und Entstehungsweise der Koagulosen oder Plasteine lässt sich gegenwärtig nichts Sicheres sagen; man neigt aber recht allgemein zu der Ansicht, dass sie durch eine Synthese entstehen. Nach Sawjalow soll hierbei ein Plastein nicht aus einer einzigen Albumose, sondern stets aus einem Gemenge von solchen hervorgehen. Nach Lawrow können sie übrigens sowohl aus Albumosen wie aus Polypeptidsubstanzen hervorgehen, und dementsprechend kann man zwischen Koagulosen, bezw. Koagulosogenen aus der Albumosengruppe, „Koalbumosen“, und aus der Polypeptidgruppe, „Koapeptiden“, unterscheiden. Die letzteren liefern bei der Hydrolyse hauptsächlich nur Monoaminosäuren, die ersteren daneben auch basische, stickstoffhaltige Produkte. Zu den Koapeptiden gehört vielleicht ein von Bayer[2]) untersuchtes, bezüglich seiner elementären Zusammensetzung sowohl von den eigentlichen Eiweissstoffen wie von anderen Koagulosen wesentlich abweichendes Plasteinogen. Plasteine oder Koagulosen.

Als wesentliches Unterscheidungsmerkmal zwischen Albumosen und Peptonen benutzt man, wie oben bemerkt, seit vielen Jahren allgemein ihr verschiedenes Verhalten beim Sättigen ihrer Lösungen mit Ammoniumsulfat, indem man nämlich die durch dieses Salz fällbaren als Albumosen und die nicht fällbaren als Peptone bezeichnet. Dieses Einteilungsprinzip, welches nie hinreichend begründet und ganz willkürlich gewesen ist, kann man nicht länger aufrecht halten. Man weiss nämlich nunmehr, dank den bahnbrechenden Arbeiten von Emil Fischer und seinen Mitarbeitern, dass es sowohl künstlich dargestellte wie unter den Spaltprodukten des Eiweisses vorkommende Polypeptide gibt, welche von Ammoniumsulfat gefällt werden. Man ist wohl nunmehr auch darüber einig, dass die Peptone im gewöhnlichen Sinne nur Gemenge von verschiedenartigen Stoffen sind. Die Hauptaufgabe der Forschung muss also die sein, aus diesen Gemengen einheitliche, chemisch gut charakterisierbare Stoffe so weit möglich zu isolieren. Als solche Stoffe sind, ausser den in dem vorigen schon Peptone.

[1]) Die Arbeiten von Danilewski u. Okunew findet man zitiert und zum Teil referiert bei den folgenden: Sawjalow, Pflügers Arch. **85**, Zentralbl. f. Physiol. **16** u. Zeitschr. f. physiol. Chem. **54**; Lawrow u. Salaskin, Zeitschr. f. physiol. Chem. **36**; Lawrow ebenda **51**, **53** u. **56**; Kurajeff, Hofmeisters Beiträge **1** u. **2**; vergl. auch Sacharow, Bioch. Zentralbl. **1**, S. 233; Levene u. v. Slyke, Bioch. Zeitschr. **13**.

[2]) Hofmeisters Beiträge **4**; Vergl. ferner L. Rosenfeld ebenda **9**; J. Lukomnik ebenda **9** und F. Micheli, Bioch. Zentralbl. **6** S. 562.

besprochenen, von Fischer und einigen anderen isolierten Polypeptiden, die von Siegfried und seinen Schülern[1]) isolierten Produkte zu nennen.

Diese sogenannten Peptone sind teils Pepsin- und teils Trypsinpeptone und sie sind teils aus Eiweiss (Fibrin) und teils aus Leim dargestellt worden. Die Trypsinfibrinpeptone sind Antipeptone im Sinne Kühnes, indem sie nämlich der weiteren Aufspaltung durch Trypsin hartnäckig widerstehen. Sie sind nach Neumann gleichzeitig zweibasische Säuren und einsäurige Basen. Sie geben die Peptone. Biuretreaktion, aber nicht die Millonsche Reaktion; sie enthalten kein Tyrosin und lieferten als hydrolytische Spaltungsprodukte Arginin, Lysin, Glutaminsäure und wie es scheint auch Asparaginsäure. Ein von Siegfried und Scheermesser isoliertes Pepsin-Glutinpepton lieferte Arginin, Lysin, Glutaminsäure und Glykokoll. Für die Reinheit und Einheitlichkeit der von ihm isolierten Peptone hat Siegfried nach verschiedenen Methoden Beweise erbracht.

In anderer Weise, nämlich durch fraktionierte Fällung mit Metallsalzen, namentlich mit Quecksilberjodidjodkalium und Darstellung von Phenylisozyanatverbindungen haben Hofmeister und seine Schüler Stokey, Raper und Peptone. Rogozinski[2]) aus Bluteiweiss Peptone oder polypeptidartige Stoffe isoliert. Eine solche, als „Arginin-Histidinpepton" bezeichnete Substanz lieferte als basische Hydrolyseprodukte Arginin und Histidin, während eine andere als basisches Produkt hauptsächlich Lysin lieferte und dementsprechend auch als „Lysinpepton" bezeichnet wurde.

Aus Leimpepton erhielt Siegfried durch Erwärmen mit Salzsäure eine, auch aus Leim direkt erhältliche Base $C_{21}H_{39}N_9O_8$, die als ein „Kyrin" bezeichnet wird, weil sie als ein basischer Proteinkern anzusehen ist, und die er deshalb Glutokyrin nennt. Das Glutokyrin gibt die Biuretreaktion und wird als ein basisches Pepton betrachtet. Bei vollständiger hydrolytischer Spaltung gibt es Arginin, Lysin, Glutaminsäure und Glykokoll. Von dem Gesamtstickstoffe entfallen $^2/_3$ auf die Basen und $^1/_3$ auf die Aminosäuren. Neuerlich hat er zusammen mit O. Pilz durch weitere Hydrolyse ein β-Glutokyrin dargestellt, welches nur Arginin, Lysin und Glutaminsäure lieferte. Ähnliche basische Kerne, „Protokyrine", hat Siegfried[3]) nach demselben Prinzipe aus Fibrin und Kasein Proto- darstellen können. Das Kaseinokyrin gibt ein nicht kristallisierendes Sulfat, kyrine. aber ein kristallisierendes Phosphorwolframat. Das freie Kaseinokyrin reagiert alkalisch, es gibt die Biuretreaktion und seine Zusammensetzung entspricht der Formel $C_{23}H_{47}N_9O_8$. Als Spaltungsprodukte lieferte es nur Arginin, Lysin und Glutaminsäure. Der Basenstickstoff betrug gegen 85 p. c. von dem Gesamt-

[1]) Die Arbeiten von Siegfried und seinen Schülern Mühle, Fr. Müller, Borkel, Krüger, Scheermesser u. Neumann findet man in Arch. f. (Anat. u.) Physiol. 1894. und Zeitschr. f. physiol. Chem. Bd. **21**, **41**, **43**, **45**, **48** u. **50**.

[2]) Hofmeisters Beiträge Bd. **7**, **9**, **11**.

[3]) Kgl. Sächs. Gesellsch. d. Wiss. Math. Physik. Klasse 1903 und Zeitschr. f. physiol. Chem. **43**, mit Pilz ebenda **58**.

stickstoffe, und das Kaseinokyrin, dessen einheitliche Natur von SIEGFRIED[1]) gegenüber den Einwänden von SKRAUP, ZWERGER und WITT[2]) verteidigt worden ist, verhielt sich also in dieser Beziehung wie ein Protamin.

Unter den bisher bekannten Spaltungsprodukten des Eiweisses ist das Arginin das einzige, welches man bis heute in keinem Eiweissstoffe vermisst hat, und wenn man aus dem Grunde nur solche Atomkomplexe als Eiweissstoffe bezeichnen will, die ausser verketteten Monoaminosäuren auch Arginin enthalten oder, einfacher, die zwei obengenannten Arten der Imidbindung zeigen, sind also solches Kyrin, welches nur Arginin, Lysin und Glutaminsäure, und das Skombrin, welches nur Arginin, α-Pyrrolidinkarbonsäure und Alanin als Spaltungsprodukte liefert, die einfachsten bisher bekannten Eiweissstoffe. Die einfachsten Eiweissstoffe.

Das Skombrin gehört zu den oben beschriebenen Protaminen, die man nach KOSSEL[3]) als durch stufenweise stattfindenden Abbau typischer Eiweissstoffe entstanden sich vorstellen kann. In dem Auftreten basischer Protokyrine bei dem hydrolytischen Abbau sowohl des genuinen Eiweisses wie des Leimes, hat in der Tat auch die KOSSELsche Annahme von einem basischen Kern in den Proteinstoffen eine Stütze gefunden.

Infolge der bei der Hydrolyse stattfindenden Spaltung müssen die Verdauungsprodukte, die Albumosen und Peptone, ein niedrigeres Molekulargewicht als das ursprüngliche Eiweiss haben. Dies ist auch, wie die Molekularbestimmungen gezeigt haben, der Fall; da es aber hier nicht um reine Substanzen, sondern um Gemenge sich gehandelt hat, sind die gefundenen Zahlen[4]) ohne Interesse. Dasselbe gilt auch meistens von den Elementaranalysen von Albumosen und Peptonen[5]). Molekulargewicht.

Ausser dem Verhalten bei der Aussalzung hat man auch andere Verhältnisse als Unterscheidungsmerkmale zwischen Peptonen und Albumosen aufzufinden sich bemüht. Als einen solchen Unterschied betrachteten SCHRÖTTER und FRÄNKEL[6]) den Schwefel. Die Peptone sollen nach ihnen schwefelfrei, die Albumosen dagegen schwefelhaltig sein. FRÄNKEL hat nur eine Albumose (im Sinne KÜHNEs) gefunden, die schwefelfrei war.

Bei der Darstellung und Trennung der verschiedenen Albumosen und Peptone nach den jetzt gebräuchlichsten Methoden wird immer zuerst alles durch Neutralisation und durch Kochen fällbare Eiweiss entfernt. Dann können die Albumosen mittelst Ammoniumsulfat nach dem Verfahren von KÜHNE von den Peptonen getrennt und nach PICK und der HOFMEISTERschen Schule in verschiedene Fraktionen aufgeteilt werden. Die Trennung und Reindarstellung der Darstellungsmethoden.

[1]) Zeitschr. f. physiol. Chem. **48** u. **50**.

[2]) Monatsh. f. Chem. **26** u. **27**.

[3]) Zeitschr. f. physiol. Chem. **44**.

[4]) SABANEJEW, Ber. d. d. chem. Gesellsch. **26**, Ref. S. 385; PAAL ebenda **27**, S. 1827; SJÖQVIST, Skand. Arch. f. Physiol. **5**.

[5]) Elementaranalysen von Albumosen und Peptonen findet man in den in der Fussnote 1, S. 128. zitierten Arbeiten von KÜHNE und CHITTENDEN und deren Schülern; ferner bei HERTH, Zeitschr. f. physiol. Chem. **1** und Monatsh. f. Chem. **5**; MALY, PFLÜGERs Arch. **9** u. **20**; HENNINGER, Compt. Rend. **86**; SCHRÖTTER, l. c.; PAAL, l. c.

[6]) SCHRÖTTER, Monatsh. f. Chem. **14** u. **16**; FRÄNKEL, Zur Kenntnis der Zerfallsprodukte des Eiweisses bei peptischer und tryptischer Verdauung. Wien 1896.

Hetero- und Protalbumose dürfte am besten nach dem Verfahren von Pick mit Beachtung der von Haslam [1]) gegebenen Vorschriften geschehen. Im übrigen kann hier nur auf die schon in dem vorigen zitierten Arbeiten von Kühne und Mitarbeitern, von E. Zunz und namentlich von der Hofmeisterschen und der Siegfriedschen Schule hingewiesen werden. Bezüglich der Literatur über den Nachweis von Albumosen und Peptonen in tierischen Flüssigkeiten vergleiche man die Kapitel 6 und 15.

Biuretprobe.

Will man eine mit Ammoniumsulfat gesättigte Lösung mit der Biuretreaktion auf die Gegenwart von sog. echtem Pepton prüfen, so muss man eine möglichst konzentrierte Natronlauge unter Abkühlung in geringem Überschuss zusetzen und nach dem Absitzen des Natriumsulfates der Flüssigkeit tropfenweise eine 2 prozentige Kupfersulfatlösung zufügen.

Zur quantitativen Bestimmung der Albumosen und Peptone hat man die Stickstoffbestimmung, die Biuretprobe (kolorimetisch) und die polarimetrische Methode verwendet. Diese Methoden geben indessen keine genauen Resultate.

Von den Polypeptiden ist schon oben S. 86—90 das Wichtigste gesagt worden, und es bleiben also unter der Abbauproduktion nur die Aminosäuren zu besprechen übrig.

3. Die Aminosäuren [2]).

Glykokoll (Aminoessigsäure) $C_2H_5NO_2 = \begin{matrix} CH_2(NH_2) \\ COOH \end{matrix}$, auch Glyzin

Glykokoll.

oder Leimzucker genannt, ist in den Muskeln von Evertebraten gefunden worden, hat aber sein hauptsächlichstes Interesse als hydrolytisches Zersetzungsprodukt der Proteine — namentlich Fibroin, Spinnenseide, Elastin, Leim und Spongin — wie auch der Hippursäure und der Glykocholsäure. Es bildet sich ferner bei der Zersetzung von Harnsäure, Xanthin, Guanin und Adenin.

Das Glykokoll stellt farblose, oft grosse, harte Kristalle von rhomboedrischer Form oder 4-seitige Prismen dar. Die Kristalle schmecken süss und lösen sich leicht in kaltem (4,3 Teilen) Wasser. In Alkohol und Äther sind sie unlöslich; in warmem Weingeist lösen sie sich schwer. Das Glykokoll verbindet sich mit Säuren und Basen. Unter den letztgenannten Verbindungen sind zu nennen die Verbindungen mit Kupfer und Silber. Das Glykokoll löst Kupferoxydhydrat in alkalischer Flüssigkeit, reduziert es aber nicht in der Siedehitze. Eine siedend heisse Lösung von Glykokoll löst eben gefälltes Kupferoxydhydrat zu einer blauen Flüssigkeit, aus welcher nach genügender Konzentration beim Erkalten blaue Nadeln von Glykokollkupfer herauskristallisieren. Die Verbindung mit Chlorwasserstoffsäure ist in Wasser leicht, in Alkohol wenig löslich.

Eigenschaften und Verbindungen.

Von Phosphorwolframsäure wird es nach Sörensen [3]) nicht aus verdünnter, sondern nur aus konzentrierter Lösung gefällt. Bei Einwirkung von

[1]) Journ. of Physiol. **32** u. **36**.

[2]) Bezüglich der Verteilung der Aminosäuren auf die 3 Hauptgruppen von organischen Verbindungen vergl. man die Übersicht S. 84 u. 85.

[3]) Meddelelser fraa Carlsberg-laboratoriet **6**, 1905.

Salzsäuregas auf Glykokoll in absolutem Alkohol entsteht der schön kristallisierende, bei 144° C schmelzende salzsaure Glykokolläthylester, aus dem nach E. Fischers[1]) Verfahren der zur Trennung des Glykokolls von anderen Aminosäuren sehr geeignete Glykokolläthylester gewonnen wird. Durch Schütteln mit Benzoylchlorid und Natronlauge entsteht Hippursäure, die ebenfalls zur Isolierung und zum Nachweis des Glykokolls in verschiedener Weise (Ch. Fischer, Gonnermann, Spiro)[2]) benutzt werden kann. Von Bedeutung sind ferner das β-Naphthalinsulfoglyzin mit dem Schmelzpunkte 159°, das 4-Nitrotoluol-2-sulfoglyzin, Schmelzpunkt 180°, die Phenylisozyanatverbindung, Schmelzpunkt 195°, und das α-Naphthylisozyanatglyzin mit dem Schmelzpunkte 190,5°–191,5°. Eigenschaften.

Die Darstellung des Glykokolls geschieht am besten aus Hippursäure durch Sieden derselben 10—12 Stunden hindurch mit 4 Teilen verdünnter Schwefelsäure 1:6. Nach dem Erkalten trennt man die Benzoesäure ab, konzentriert das Filtrat, entfernt den Rest der Benzoesäure durch Ausschütteln mit Äther, entfernt die Schwefelsäure mit $BaCO_3$ und verdunstet das Filtrat zur Kristallisation. (Über die Darstellung aus Proteinen vergl. unten.) Darstellung des Glykokolls.

Alanin (α-Aminopropionsäure) $C_3H_7NO_2 = \begin{matrix} CH_3 \\ \dot{C}H(NH_2) \\ \dot{C}OOH \end{matrix}$. Das d-Alanin ist in verhältnismässig geringer Menge aus den eigentlichen Eiweissstoffen und in grösserer Menge aus den Albumoiden, namentlich aus Fibroin, Spinnenseide und Elastin erhalten worden. Alanin.

Das d-Alanin ist von E. Fischer und K. Raske[3]) aus l-Serin dargestellt worden und Fischer hat es aus dem razemischen Alanin durch Aufspaltung desselben als Benzoylverbindungen oder nach Aufspaltung durch Hefe, durch die Waldensche Umkehrung aus dem l-Alanin dargestellt (vergl. oben S. 88).

Das Alanin kristallisiert meistens in Nadeln oder schiefrhombischen Säulen. Es löst sich leicht in Wasser, die Lösung schmeckt süss und löst Kupferoxydhydrat beim Kochen mit tiefblauer Farbe zu kristallisierbarem Kupfersalz. Das Alanin ist unlöslich in absolutem Alkohol. Die Drehung des Alanins bei 20° ist für die Lösung in Wasser $(\alpha)D = +2{,}7^0$ und für die Lösung der Salzsäureverbindung (9—10 proz. Lösung) $(\alpha)D = +10{,}3^0$. Alanin.

Das β-Naphthalinsulfo-d-alanin schmilzt bei 79—81°, die Phenylisozyanatverbindung bei 168° und das α-Naphthylisozyanatalanin bei 198° C.

Valin (a-Aminoisovaleriansäure) $C_5H_{11}NO_2 = \begin{matrix} CH_3 & CH_3 \\ & \diagdown\diagup \\ & CH \\ & \dot{C}H(NH_2) \\ & \dot{C}OOH \end{matrix}$, ist in meh-

[1]) Ber. d. d. chem. Gesellsch. **34**.

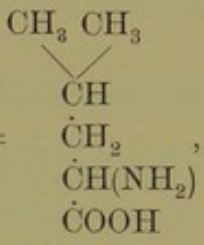
[2]) Ch. Fischer, Zeitschr. f. physiol. Chem. **19**; Spiro ebenda **28**; Gonnermann, Pflügers Arch. **59**.

[3]) Ber. d. d. chem. Gesellsch. **40**.

reren Fällen als Spaltungsprodukt von Proteinen, meistens nur in geringer Valin. Menge erhalten worden. Kossel und Dakin erhielten jedoch aus Salmin 4,3 und Fischer und Dörpinghaus [1]) aus Hornsubstanz 5,7 p. c. Valin. Die von H. und E. Salkowski [2]) aus gefaultem Eiweiss oder Leim isolierte Säure scheint δ-Amino-n-Valeriansäure zu sein.

Das d-Valin kann in miskroskopischen Kristallblättchen erhalten werden. Es löst sich ziemlich leicht in Wasser, die Lösung schmeckt schwach süss und gleichzeitig etwas bitter, sie ist rechtsdrehend, $(\alpha)D = +6{,}42^0$. In Salzsäure von 20 p. c. gelöst, zeigt es nach E. Fischer die Drehung $(\alpha)D = +28{,}8^0$. Das Kupfersalz, welches in Wasser ziemlich leicht lösliche Blättchen darstellt, soll nach Schulze und Winterstein [3]) leicht löslich in Methylalkohol sein.

Die Phenylisozyanatverbindung schmilzt bei 147° und geht bei kurzem Aufkochen mit Salzsäure von 20 p. c. in das bei 131—133° schmelzende d-Phenylisopropylhydantoin über.

Leuzin (Aminokapronsäure oder, näher bestimmt, α-Aminoisobutylessigsäure), $C_6H_{13}NO_2 =$  , entsteht aus Proteinen, bei deren

Leuzin. hydrolytischen Spaltung durch proteolytische Enzyme oder durch Sieden mit verdünnten Säuren bezw. Alkalien, ferner beim Schmelzen mit Alkalihydrat und bei der Fäulnis. Es gibt aber auch Beobachtungen, die darauf hindeuten, dass bei der Hydrolyse neben dem gewöhnlichen Leuzin vielleicht auch ein normales Leuzin entstehen kann (F. Heckel, M. Samec) [4]).

Infolge der Leichtigkeit, mit welcher Leuzin (und Tyrosin) aus Proteinen entstehen, ist es schwierig, sicher zu entscheiden, inwieweit diese Stoffe, wenn sie in Geweben gefunden werden, als Bestandteile des lebenden Körpers oder nur als nach dem Tode entstandene Zersetzungsprodukte anzusehen sind. Das Leuzin ist indessen angeblich als normaler Bestandteil in Pankreas und dessen Sekret, Milz, Thymus und Lymphdrüsen, in der Schilddrüse, in Speicheldrüsen, Leber und Nieren gefunden worden. In der Schafwolle, im Schmutze auf der Vorkommen des Leuzins. Haut (gefaulter Epidermis) und zwischen den Zehen kommt es auch vor und trägt durch seine Zersetzungsprodukte wesentlich zum üblen Geruche des Fussschweisses bei. Pathologisch ist es in Atherombälgen, Ichthyosisschuppen, Eiter, Blut, Leber und Harn (bei Leberkrankheiten, Phosphorvergiftung) gefunden

[1]) Kossel u. Dakin, Zeitschr. f. physiol. Chem. **41**; Fischer u. Dörpinghaus ebenda **36**.

[2]) Ber. d. d. chem. Gesellsch. (**16** u.) **31**.

[3]) Zeitschr. f. physiol. Chem. **35**.

[4]) Fr. Heckel, Monatsh. f. Chem. **29**; M. Samec, ebenda **29**.

worden. Es ist ein häufig gefundener Bestandteil bei den Evertebraten und kommt auch häufig in dem Pflanzenreiche vor. Bei der hydrolytischen Spaltung liefern verschiedene Proteine verschiedene Mengen Leuzin, wie aus den oben mitgeteilten Tabellen zu ersehen ist. Ausser den dort angeführten Zahlen mögen auch folgende erwähnt werden: Erlenmeyer und Schöffer erhielten aus dem Nackenbande 36—45, Cohn aus Kasein 32, E. Fischer und Abderhalden aus Hämoglobin 20 und Fischer und Dörpinghaus aus Hornsubstanz 18,3 p. c. Leuzin[1]).

Verschiedene Leuzine.

Das durch Spaltung der Proteine erhaltene Leuzin ist meistens das in wässeriger Lösung linksdrehende, in saurer Lösung rechtsdrehende l-Leuzin. Das synthetisch von Hüfner[2]) aus Isovaleraldehyd, Ammoniak und Zyanwasserstoff dargestellte Leuzin ist dagegen optisch inaktiv. Ebenso erhält man, wie E. Schulze und Bosshard[3]) gefunden haben, inaktives Leuzin bei Spaltung des Eiweisses mit Baryt bei 160—180° C, wohl infolge einer Razemisierung, indem das gewöhnliche Leuzin beim Erhitzen mit Barytwasser bei derselben Temperatur razemisiert wird. Das dl-Leuzin kann umgekehrt in verschiedener Weise, am besten durch Darstellung der Formylverbindungen, in die zwei Komponenten gespaltet werden[4]).

Bei der Oxydation geben die Leuzine die entsprechenden Oxysäuren (Leuzinsäuren). Beim Erhitzen zersetzt sich das Leuzin unter Entwickelung von Kohlensäure, Ammoniak und Amylamin. Beim Erhitzen mit Alkali wie auch bei der Fäulnis liefert es Valeriansäure und Ammoniak.

Eigenschaften.

Das Leuzin kristallisiert in reinem Zustande in glänzenden, weissen, ausserordentlich dünnen Blättchen. Gewöhnlich erhält man es jedoch als runde Knollen oder Kugeln, die entweder hyalin erscheinen oder auch abwechselnd hellere oder dunklere, konzentrische, aus radial gruppierten Blättchen bestehende Schichte zeigen. Bei langsamem Erhitzen schmilzt das Leuzin und sublimiert in weissen wolligen Flocken, welche dem sublimierten Zinkoxyde ähnlich sind. Gleichzeitig entwickelt es auch einen deutlichen Geruch nach Amylamin. Bei raschem Erhitzen im geschlossenen Kapillarrohr schmilzt es unter Zersetzung bei 293 bis 295° C.

Kristalle und Löslichkeit.

Das Leuzin, wie es aus tierischen Flüssigkeiten und Geweben gewonnen wird, ist regelmässig nicht rein; es löst sich leicht in Wasser und ziemlich leicht in Alkohol. Das reine Leuzin ist schwerlöslicher. Die reinen l- und d-Leuzine lösen sich in 40—46 Teilen Wasser, leichter in heissem, sehr schwer in kaltem Alkohol. Das dl-Leuzin ist bedeutend schwerlöslicher. Nach Habermann und

[1]) Erlenmeyer und Schöffer. Zit. nach Maly, Chem. d. Verdauungssäfte in Hermanns Handb. d. Physiol. **5**, Teil 2, S. 209; Cohn, Zeitschr. f. physiol. Chem. **22**; Fischer und Mitarbeiter ebenda **36**.

[2]) Journ. f. prakt. Chem. (N. F.) **1**.

[3]) Vergl. Zeitschr. f. physiol. Chem. **9** u. **10**.

[4]) E. Fischer u. O. Warburg, Ber. d. d. chem. Gesellsch. **38**.

Ehrenfeld [1]) lösen 100 Teile Eisessig im Sieden 29.23 Teile Leuzin Die spezifische Drehung des in Salzsäure von 20 p. c. gelösten l-Leuzins ist nach Fischer und Warburg $(\alpha)D = +15{,}6^0$. In wässeriger Lösung ist nach Ehrlich und Wendel [2]) $(\alpha)D = -10{,}42^0$.

Verhalten der Leuzinlösungen.

Die Lösung des Leuzins in Wasser wird im allgemeinen von Metallsalzen nicht gefällt. Die siedend heisse Lösung kann jedoch von einer ebenfalls siedend heissen Lösung von Kupferazetat gefällt werden, was zur Abscheidung des Leuzins benutzt werden kann. Kocht man die Lösung des Leuzins mit Bleizucker und setzt dann der nicht abgekühlten Lösung vorsichtig Ammoniak zu, so können glänzende Kristallblättchen von Leuzinbleioxyd sich absetzen. Das Leuzin löst Kupferoxydhydrat, ohne es beim Kochen zu reduzieren.

Leuzinester.

Von Alkalien und Säuren wird das Leuzin leicht gelöst. Mit den Mineralsäuren gibt es kristallisierende Verbindungen. Wird das salzsaure Leuzin mit Alkohol, welcher 3—4 p. c. Salzsäure enthält, gekocht, so entsteht der in langen schmalen Prismen kristallisierende salzsaure Leuzinäthylester von dem Schmelzpunkte 134° (Röhmann). Denselben erhält man auch durch Einwirkung von gasförmiger Salzsäure auf Leuzin und Alkohol und man kann aus ihm durch das Verfahren von E. Fischer [3]) den freien Äthylester gewinnen.

Das Pikrat des Leuzinesters schmilzt bei 128°. Die Phenylisozyanatverbindung des dl-Leuzins schmilzt bei 165° und ihr Anhydrid bei 125° C. Das α-Naphthylisozyanatleuzin schmilzt bei 163,5°, das β-Naphthalinsulfo-l-leuzin bei 68° C.

Erkennung des Leuzins.

Das Leuzin erkennt man an dem Aussehen der Kugeln oder Knollen unter dem Mikroskope, durch das Verhalten beim Erhitzen (Sublimationsprobe) und durch seine Verbindungen, namentlich das Hydrochlorat und Pikrat des Äthylesters, die Phenylisozyanatverbindung des durch Erhitzen mit Barytwasser razemisierten Leuzins, die α-Naphthylisozyanatverbindung und das β-Naphtalinsulfoleuzin. Man kann auch nach dem Verfahren von Fr. Lippich [4]) das Leuzin durch Kochen mit überschüssigem Harnstoff und Barytwasser in Isobutylhydantoin von dem Schmelzpunkte 205° überführen. Dem Nachweise des Leuzins muss jedoch die Isolierung desselben vorangehen, wobei die Darstellung des Äthylesters und Destillation desselben wichtig sind. Zur Umgehung der Schwierigkeiten, welche der Reindarstellung des Leuzins hinderlich sind, haben F. Ehrlich und A. Wendel [5]) ein Verfahren ausgearbeitet.

Leuzinimid.

Leuzinimid $C_{12}H_{22}N_2O_2 = \begin{matrix} C_4H_9 . CH . NH . CO \\ CO . NH . CH . C_4H_9 \end{matrix}$ ist als hydrolytisches Spaltungsprodukt beim Sieden von Proteinen mit Säuren zuerst von Ritthausen und dann von

[1]) Zeitschr. f. physiol. Chem. **37**.

[2]) Fischer u. Warburg, Ber. d. d. chem. Gesellsch. **38**; Ehrlich u. Wendel, Bioch. Zeitschr. **8**.

[3]) Röhmann, Ber. d. d. chem. Gesellsch. **30**; E. Fischer ebenda **34**.

[4]) Ber. d. d. chem. Gesellsch. **39**.

[5]) Bioch. Zeitschr. **8**.

R. Cohn erhalten worden. Salaskin [1]) erhielt es bei peptischer und tryptischer Verdauung von Hämoglobin. Als Anhydrid des Leuzins (2.5-Diazipiperazin) dürfte es wahrscheinlich sekundär aus dem Leuzin entstanden sein.

Leuzinimid. Es kristallisiert in langen Nadeln und sublimiert leicht und reichlich. Den Schmelzpunkt hat man in den verschiedenen Fällen nicht ganz konstant gefunden. Das von E. Fischer [2]) synthetisch aus Leuzinäthylester dargestellte Leuzinimid (3.6-Diisobutyl-2.5-Diazipiperazin) schmilzt bei 271° C.

Isoleuzin (Methyl-äthyl-α-aminopropionsäure) $C_6H_{13}NO_2$ $\begin{matrix} CH_3\,C_2H_5 \\ \diagdown\ \diagup \\ CH \\ CH(NH_2) \\ COOH \end{matrix}$ ist ein von F. Ehrlich entdecktes, isomeres Leuzin, welches von ihm zuerst aus Melasseentzuckerungslaugen isoliert wurde. Er fand es ferner bei der Hydrolyse von mehreren Eiweissstoffen, und später ist es auch von anderen [3]) unter den Hydrolyseprodukten des Eiweisses gefunden worden. Es scheint ein regelmässiger Begleiter des Leuzins, mit dem es Mischkristalle bildet, die den Eindruck einer chemischen Verbindung machen und von dem es sehr schwer zu trennen ist, Isoleuzin zu sein. Aus diesen Gründen sind die älteren Angaben über die Menge des Leuzins etwas unsicher, indem sie wohl fast immer auf isoleuzinhaltiges Leuzin sich beziehen.

Die Konstitution des Isoleuzins ist von F. Ehrlich durch die Beziehungen desselben zu dem d-Amylalkohol klargemacht worden. Bei Vergärung mit Zucker und Hefe liefert es nämlich d-Amylalkohol und auf der anderen Seite kann es auch, in analoger Weise wie bei der Synthese des Leuzins, aus d-Amyl- Synthese alkohol (als ein Gemenge von Isoleuzin und Alloisoleuzin, welch letzteres lävogyr und von anderer sterischen Konfiguration als das Isoleuzin ist) gewonnen werden. Die Synthese des Isoleuzins ist auch in anderer Weise von Ehrlich, von W. Brasch und E. Friedmann und von L. Bouveault und R. Locquin [4]) ausgeführt worden.

Das Isoleuzin kristallisiert in Blättchen oder Stäbchen und Täfelchen von rhombischer Form. Es löst sich leichter in Wasser (1 : 25,8) als Leuzin. Die Lösung schmeckt bitter und adstringierend. Es ist sowohl in wässeriger wie in saurer Lösung rechtsdrehend. In wässeriger Lösung ist $(\alpha)\,D = +\,9{,}74^0$; Eigenschaften. in Salzsäure von 20 p. c. $(\alpha)\,D = +\,36{,}8^0$. Das Kupfersalz ist ebenso wie das des Valins leicht löslich in Methylalkohol. Die Benzoylverbindung schmilzt bei 116—117°, das Benzolsulfoisoleuzin bei 149—150°, die Phenylisozyanatverbindung bei 119—120° und die Naphtylisozyanatverbindung bei 178° C.

[1]) Ritthausen, Die Eiweisskörper der Getreidearten etc. Bonn 1872; R. Cohn, Zeitschr. f. physiol. Chem. **22** u. **29**; Salaskin ebenda **32**.

[2]) Ber. d. d. chem. Gesellsch. **34**.

[3]) Felix Ehrlich, Ber. d. d. chem. Gesellsch. **37**; Winterstein u. Pantanelli, Zeitschr. f. physiol. Chem. **45**.

[4]) Ehrlich, Ber. d. d. chem. Gesellsch. **40** u. **41**; Brasch u. Friedmann, Hofmeisters Beiträge **11**; Bouveault u. Locquin, Comp. Rend. **141** u. Bull. soc. chim. (3) **35**; Locquin Bull. soc. chim. (4) **1**.

Serin (α-Amino-β-oxypropionsäure) $C_3H_7NO_3 = \begin{matrix}CH_2(OH)\\ \dot{C}H(NH_2)\\ \dot{C}OOH\end{matrix}$, ist von E. Fischer und seinen Mitarbeitern als Spaltungsprodukt aus mehreren Proteinen meistens in nur geringer Menge erhalten worden. Die grösste Menge, 6,6 p. c., erhielten Fischer und Skita[1]) aus Serizin; noch grössere Mengen, 7,8 p. c., erhielten Kossel und Dakin[2]) aus dem Salmin. Hierbei hat man im allgemeinen razemisches Serin erhalten. Aus dem Fibroin erhielt jedoch E. Fischer[3]) ein Gemenge von aktivem und inaktivem Serinanhydrid, aus dem er durch Hydrolyse zuletzt l-Serin dargestellt hat.

Serin.

Synthetisch ist das dl-Serin von Fischer und Leuchs aus Ammoniak, Zyanwasserstoff und Glykolaldehyd und später auch in anderer Weise von Erlenmeyer jr. und Stoop, von Leuchs und Geiger[4]) dargestellt worden. Aus dem dl-Serin haben Fischer und W. Jacobs[5]) durch Darstellung der Alkaloidsalze der p-Nitrobenzoylverbindung das l-Serin dargestellt. Durch Reduktion geht das Serin in Alanin und durch Oxydation mit salpetriger Säure in Glyzerinsäure über. Die Beziehungen des Serins zu dem Alanin, der Milchsäure und der Glyzerinsäure sind aus den folgenden Formeln ersichtlich.

Synthese.

$CH_2(OH)$	CH_3	CH_3	$CH_2(OH)$
$\dot{C}H(NH_2)$	$\dot{C}H(NH_2)$	$\dot{C}H(OH)$	$\dot{C}H(OH)$
$\dot{C}OOH$	$\dot{C}OOH$	$\dot{C}OOH$	$\dot{C}OOH$
Serin	Alanin	Milchsäure	Glyzerinsäure

Das l-Serin kristallisiert in dünnen Blättchen oder Krusten. Es löst sich ziemlich leicht in Wasser; das dl-Serin in 23 Teilen Wasser von 20° C. Die Lösung des l-Serins schmeckt süss mit fadem Nachgeschmack. Die spezifische Drehung ist in wässeriger Lösung bei 20° C $(\alpha)D = -6{,}83^0$ und in salzsaurer Lösung bei 25° $(\alpha)D = +14{,}45^0$. Das β-Naphtalinsulfo-l-serin schmilzt, wasserfrei, bei 220° C. Das l-Serinanhydrid, welches mit dem aus Fibroin gewonnenen identisch ist, stellt dünne, farblose Nadeln dar, welche bei 247° unter Zersetzung schmelzen. In wässeriger Lösung bei 25° C. ist $(\alpha)D = -67{,}46^0$.

Eigenschaften.

Das **Isoserin** (β-Amino-α-Oxypropionsäure ist von Ellinger aus Bromwasserstoff-Diaminopropionsäure und Silbernitrit und nach demselben Prinzipe von Neuberg und Silbermann aus der Chlorwasserstoffverbindung der Diaminopropionsäure dargestellt worden. Andere Synthesen rühren von Neuberg und Mayer wie von Neuberg und Asher[6]) her.

Isoserin.

---

[1]) Zeitschr. f. physiol. Chem. **35**.

[2]) Fischer u. Skita, Zeitschr. f. physiol. Chem. **35**; Kossel u. Dakin ebenda **41**.

[3]) Ber. d. d. chem. Gesellsch. **40**.

[4]) Fischer u. Leuchs, Ber. d. d. chem. Gesellsch. **35**; Erlenmeyer u. Stoop ebenda **35**; Leuchs u. Geiger ebenda **39**.

[5]) Ber. d. d. chem. Gesellsch. **39**.

[6]) Ellinger, Ber. d. d. chem. Gesellsch. **37**; Neuberg u. Silbermann ebenda **37**; Neuberg u. Mayer, Bioch. Zeitschr. **3**; Neuberg u. Asher ebenda **6**.

Asparaginsäure (Aminobernsteinsäure), $C_4H_7NO_4 = \begin{matrix} COOH \\ \dot{C}H(NH_2) \\ \dot{C}H_2 \\ \dot{C}OOH \end{matrix}$, hat man bei der Spaltung von Proteinen durch proteolytische Enzyme wie auch durch Sieden mit verdünnten Mineralsäuren in den in den Tabellen angegebenen Mengen erhalten. Sie kommt auch im Sekrete von Meeresschnecken vor (Henze[1]) und ist übrigens sehr verbreitet im Pflanzenreiche als Asparagin (Aminobernsteinsäureamid), dem man eine grosse Bedeutung für die Entwickelung der Pflanzen und die Entstehung ihrer Eiweissstoffe zugeschrieben hat. Synthetisch ist die dl-Asparaginsäure aus Fumarsäure und alkoholischem Ammoniak dargestellt worden. Asparaginsäure.

Die l-Asparaginsäure löst sich in 256 Teilen Wasser von + 10° C und in 18,6 Teilen siedendem Wasser und sie kristallisiert beim Erkalten in rhombischen Prismen. In von Salzsäure saurer, etwa 4prozentiger Lösung ist (α) D = + 25,7°; in alkalischer Lösung ist die Säure linksdrehend. Mit Kupferoxyd geht sie eine, in siedend heissem Wasser lösliche, in kaltem Wasser fast unlösliche, kristallisierende Verbindung ein, welche zur Reindarstellung der Säure aus einem Gemenge mit anderen Stoffen verwendet werden kann. Eigenschaften.

Die Benzoyl-l-asparaginsäure schmilzt bei 184—185°. Zum Nachweis dient die Analyse der freien Säure und des Kupfersalzes wie auch die sp. Drehung.

Glutaminsäure, (α-Aminoglutarsäure) $C_5H_9NO_4 = \begin{matrix} COOH \\ \dot{C}H(NH_2) \\ \dot{C}H_2 \\ \dot{C}H_2 \\ \dot{C}OOH \end{matrix}$, wird aus Proteinen unter denselben Verhältnissen wie die anderen Monoaminosäuren (s. die Tabellen) und regelmässig aus den Peptonen (Siegfried) erhalten. Hlasiwetz und Habermann erhielten aus Kasein durch Spaltung mit Salzsäure 29 p. c., Kutscher dagegen durch Spaltung mit Schwefelsäure nur 1,8 p. c. Glutaminsäure. Abderhalden und Funk[2]) konnten indessen keinen solchen Unterschied in der hydrolytischen Wirkung der beiden Säuren konstatieren und sie erhielten überhaupt nur 10—11 p. c. Glutaminsäure aus dem Kasein. Bemerkenswert sind die bedeutenden Mengen, die man, wie die Tabelle S. 105 zeigt, aus einigen pflanzlichen Eiweissstoffen erhalten hat. Eine auffallend grosse Menge Glutaminsäure, 25° p. c., haben Levene und Mandel[3]) in einem Nukleoproteid aus der Milz gefunden. Glutaminsäure.

[1]) Ber. d. d. chem. Gesellsch. **34**.

[2]) Hlasiwetz u. Habermann, Annal. d. Chem. u. Pharm. **159**; Kutscher, Zeitschr. f. physiol. Chem. **28**; Abderhalden u. Funk ebenda **53**.

[3]) Bioch. Zeitschr. **5**.

Die d-Glutaminsäure kristallisiert in rhombischen Tetraedern oder Oktaedern oder in kleinen Blättchen. Sie löst sich in 100 Teilen Wasser bei 16° C, die Lösung schmeckt sauer mit eigentümlichem Nachgeschmack. In Alkohol und Äther ist sie unlöslich.

In Wasser ist nach ANDRLIK[1]) $(\alpha)D = +12{,}04°$; starke Säuren steigern die Drehung und in einer Lösung von 5 p. c. Glutaminsäure und 9 p. c. HCl ist $(\alpha)D = +31{,}7°$. Die durch Erhitzen mit Barythydrat gewonnene Säure ist optisch inaktiv. Mit Salzsäure bildet die d-Säure eine schön kristallisierende, in konzentrierter Salzsäure fast unlösliche Verbindung, die zur Isolierung der Säure benutzt werden kann. Beim Sieden mit Kupferhydroxyd entsteht das schwerlösliche, schön kristallisierende Kupfersalz. Die Benzoyl-d-glutaminsäure schmilzt bei 130—132°. Zum Nachweis dient das Hydrochlorat, die bei 236 bis 237° schmelzende α-Naphthylisozyanatglutaminsäure, die Analyse der freien Säure und die sp. Drehung.

Eigenschaften.

Unter den Spaltungsprodukten des Eiweisses hat man angeblich auch Monoaminooxydikarbonsäuren gefunden. Zu diesen gehören die folgenden.

Oxyaminosäuren.

Das Vorkommen von Oxyaminobernsteinsäure, $C_{11}H_7NO_5$, unter den hydrolytischen Spaltungsprodukten des Eiweisses hat SKRAUP sehr wahrscheinlich gemacht. Dieselbe Säure ist von NEUBERG und SILBERMANN aus Diaminobernsteinsäure und Baryumnitrit in schwefelsaurer Lösung synthetisch dargestellt worden. Oxyaminokorksäure, $C_8H_{15}NO_5$, hat WOHLGEMUTH[2]) mit Wahrscheinlichkeit als Spaltungsprodukt eines Lebernukleoproteides nachweisen können.

Zystin, $C_6H_{12}N_2S_2O_4$, das Disulfid des Zysteins (α-Amino-β-Thiomilchsäure) $\begin{matrix}CH_2—S—S—CH_2\\ \dot{C}H(NH_2) \quad \dot{C}H(NH_2)\\ \dot{C}OOH \quad \dot{C}OOH\end{matrix}$ ist als unzweifelhaftes Spaltungsprodukt von Proteinen zuerst von K. MÖRNER und dann auch von EMBDEN erhalten worden. KÜLZ[3]) hat es auch einmal als Produkt der tryptischen Fibrinverdauung erhalten. Die von MÖRNER und von BUCHTALA in den verschiedenen Proteinen gefundenen Mengen sind in dem Vorigen in den Tabellen und S. 112 mitgeteilt worden.

Zystin. Vorkommen.

Nach NEUBERG und MAYER[4]) kommt in der Natur auch ein zweites, von ihnen als „Steinzystin" bezeichnetes β-Zystin neben dem obigen „Proteinzystin" vor. Das Steinzystin soll das Disulfid der β-Amino-α-Thiomilchsäure,

$\begin{matrix}CH_2(NH_2) \quad CH_2(NH_2)\\ \dot{C}H—S—S—\dot{C}H\\ \dot{C}OOH \quad \dot{C}OOH\end{matrix}$, sein.

β-Zystin.

Das Proteinzystin würde überwiegend in Proteinen, aber auch in Steinen, das „Steinzystin" dagegen nur in Harnsteinen vorkommen.

Gegen die Richtigkeit dieser Behauptung hat man indessen von vielen Seiten Einwände erhoben. ROTHERA konnte keinen Unterschied zwischen dem Steinzystin und dem von ihm aus Haaren dargesteliten Zystin finden und zu ähnlichen Resultaten gelangten FISCHER und

Verschiedene Zystine.

[1]) Vergl. Bioch. Zentralbl. **3**, S. 469.

[2]) SKRAUP, Zeitschr. f. physiol. Chem. **42**; NEUBERG u. SILBERMANN, ebenda **44**; WOHLGEMUTH, ebenda **44**.

[3]) K. MÖRNER ebenda **28**, **34** u. **42**; EMBDEN ebenda **32**; KÜLZ, Zeitschr. f. Biol. **27**.

[4]) Zeitschr. f. physiol. Chem. **44**.

Steinzystin.

Suzuki und später auch Abderhalden[1]), welche deshalb auch die Existenz eines besonderen Steinzystins in Zweifel ziehen. Das Vorkommen von zwei strukturisomeren Zystinen war allerdings auch durch einige Beobachtungen von K. Mörner nicht unwahrscheinlich geworden, aber Friedmann und J. Baer[2]) haben gezeigt, dass diese Beobachtungen zu einer solchen Annahme nicht nötigen, und man ist gegenwärtig nicht geneigt, das Vorkommen von zwei verschiedenen Zystinen anzunehmen.

Das Zystin kommt wahrscheinlich normalerweise in Spuren im Harne vor. In grösserer Menge tritt es in seltenen Fällen bei Zystinurie im Harne, im Sedimente oder in Harnsteinen auf. Es ist ausserdem in der Rindsniere, in der Leber von Pferd und Delphin und in der Leber eines Säufers in Spuren gefunden worden. Abderhalden[3]) hat in einem Falle von familiärer Zystindiathese diesen Stoff ausser im Harne auch reichlich in den Organen (Milz) gefunden.

Konstitution des Zystins.

Die Konstitution des Zystins ist von Friedmann[4]) klargelegt worden und er hat auch die Beziehung desselben zu dem Taurin festgestellt. Das Zystin ist nämlich das Disulfid des Zysteins, welches α-Amino-β-thiomilchsäure ist. Aus diesem Zystein hat Friedmann als Oxydationsprodukt Zysteinsäure

$$C_3H_7NSO_5 = \begin{matrix} CH_2(SO_2OH) \\ \dot{C}H(NH_2) \\ \dot{C}OOH \end{matrix}$$

erhalten, aus der unter CO_2-Abspaltung Taurin

$$\begin{matrix} CH_2(SO_2OH) \\ \dot{C}H_2(NH_2) \end{matrix}$$

entsteht.

Synthesen des Zystins.

Das α-Zystin ist auch synthetisch dargestellt worden. Ausgehend von dem Formylhippursäureester stellten Erlenmeyer jr. und Stoop erst den Benzoylserinester dar, aus dem sie mit Phosphorpentasulfid den Benzoylzystinester erhielten. Durch Spaltung des letzteren mit HCl erhielten sie Zystein und aus dem letzteren durch Oxydation inaktives Zystin. Von Gabriel ist ferner durch Spaltung des Rhodandihydrourazils mit Salzsäure ein Isozystein und aus letzterem durch Oxydation ein inaktives Zystin dargestellt worden, und endlich haben in der letzten Zeit E. Fischer und Raske[5]), ausgehend von dem l-Serin α-Amino-β-chlorpropionsäure und aus der letzteren durch Erhitzen mit Baryumhydrosulfid und nachfolgende Oxydation an der Luft Zystin darstellen können.

Das l-α-Zystin kristallisiert in dünnen, farblosen, sechsseitigen Täfelchen. Es löst sich nicht in Wasser, Alkohol, Äther oder Essigsäure, löst sich aber in Mineralsäuren und Oxalsäure. Es löst sich ferner in Alkalien, auch in Ammoniak, nicht aber in Ammoniumkarbonat. Das Zystin ist optisch aktiv, und zwar linksdrehend. Mörner fand $(\alpha)D = -224{,}3^0$. Durch Erhitzen mit Salzsäure kann es nach ihm in eine andere, in Nadeln kristallisierende Modi-

[1]) Rothera, Journ. of Physiol. **32**; Fischer u. Suzuki, Zeitschr. f. physiol. Chem. **45**; Abderhalden ebenda **51**.

[2]) Friedmann, Hofmeisters Beiträge **3**. Mit J. Baer ebenda **8**.

[3]) Zeitschr. f. physiol. Chem. **38**.

[4]) Hofmeisters Beiträge **3**.

[5]) Erlenmeyer u. Stoop, Ber. d. d. chem. Gesellsch. **36**; Gabriel ebenda **38**; Fischer u. Raske ebenda **41**.

fikation von schwächerer Linksdrehung oder sogar Rechtsdrehung, ein Gemenge von den zwei optisch aktiven Zystinen, übergehen. Durch Erhitzen mit Salzsäure auf 165° während 12—15 Stunden erhielten NEUBERG und MAYER das inaktive Zystin. Durch Pilzgärung unter Benutzung von Aspergillus niger erhielten sie daraus das rechtsdrehende Zystin. Das Zystin hat keinen bestimmten Schmelzpunkt und zersetzt sich langsam bei 258—261°. Kocht man Zystin mit Alkalilauge, so zersetzt es sich und liefert Schwefelalkali, welches mit Bleiazetat oder Nitroprussidnatrium nachgewiesen werden kann. Nach MÖRNER[1]) treten hierbei höchstens 75 p. c. des Gesamtschwefels aus. Beim Behandeln des Zystins mit Zinn und Salzsäure entwickelt es nur wenig Schwefelwasserstoff und geht in Zystein über.

Eigenschaften.

Beim Erhitzen auf einem Platinbleche fängt es Feuer und verbrennt mit blaugrüner Flamme unter Entwickelung eines eigentümlichen scharfen Geruches. Mit Salpetersäure in der Wärme gelöst, hinterlässt es beim Verdunsten einen rotbraunen Rückstand, der die Murexidprobe nicht gibt.

Eigenschaften.

Von Phosphorwolframsäure wird es aus schwefelsaurer Lösung allmählich gefällt. Mit Mineralsäuren und Basen bildet das Zystin kristallisierende Salze und zur Isolierung und Abscheidung desselben eignet sich besonders die Ausfällung mit Merkuriazetat. Das Benzoylzystin (BAUMANN und GOLDMANN[2]) schmilzt bei 180—181°; die Phenylisozyanatverbindung bei 160° C. Durch Kochen mit Salzsäure von 25 p. c. geht diese Verbindung in das Anhydrid, ein bei 119° schmelzendes Hydantoin über.

Eigenschaften.

Steinzystin.

Das Steinzystin unterscheidet sich nach NEUBERG und MAYER von dem gewöhnlichen in mehreren Hinsichten, unter denen folgende zu nennen sind. Das optisch aktive Steinzystin kristallisiert in Nadeln; die sp. Drehung ist $(\alpha)\,D = -206°$, es schmilzt unter deutlichem Aufblähen bei 190—192°. Die Benzoylverbindung schmilzt bei 157—159°; die Phenylzyanatverbindung schmilzt bei 170 —172° und wird durch Kochen mit Salzsäure nicht verändert.

Zum Nachweis und zur Erkennung des Zystins dienen die Kristallform, das Verhalten beim Erhitzen auf einem Platinbleche und die Schwefelreaktionen nach dem Sieden mit Alkali. Über die Darstellung aus Proteinen vergleiche man K. MÖRNER (Zeitschr. f. physiol. Chem. Bd. **34**). Bezüglich des Nachweises von Zystin im Harne vergleiche man Kap. 15.

Zystein (α-Amino-β-Thiomilchsäure), $C_3H_7NSO_2 = \begin{matrix}CH_2(SH)\\ \dot{C}H(NH_2)\\ \dot{C}OOH\end{matrix}$, ensteht aus Zystin durch Reduktion mit Zinn und Salzsäure. Es entsteht auch bei der Spaltung von Proteinen, aber nicht, wie EMBDEN meinte, primär, sondern, wie MÖRNER und PATTEN[3]) gezeigt haben, nur sekundär. Das Zystein kann leicht durch Oxydation in Zystin übergeführt werden.

Zystein.

Zu Alkali und Bleiazetat verhält es sich wie Zystin. Mit Nitroprussidnatrium und Alkali gibt es eine stark purpurrote Färbung; mit Eisenchlorid gibt die Lösung eine indigoblaue Färbung, die rasch verschwindet.

Thiomilchsäure (α-Thiomilchsäure), $C_3H_6SO_2 = \begin{matrix}CH_3\\ \dot{C}H(SH)\\ \dot{C}OOH\end{matrix}$, haben einmal BAUMANN und SUTER als Spaltungsprodukt aus Rinderhorn erhalten. MÖRNER und FRIEDMANN

[1]) Zeitschr. f. physiol. Chem. **34**.
[2]) Zeitschr. f. physiol. Chem. **12**.
[3]) Vergl. Fussnote 1 S. 80.

und Baer erhielten sie aus Zystin. Dass die Säure ein regelmässiges Spaltungsprodukt der Keratinsubstanzen ist, welches man auch aus Eiweiss erhalten kann, ist erst von Friedmann gezeigt worden. Fränkel[1]) hat die Säure aus Hämoglobin erhalten. Die von Mörner aus mehreren Proteinen als Zersetzungsprodukt erhaltene Brenztraubensäure stammt nach ihm nur zum Teil aus dem Zystin her. Thiomilchsäure.

Taurin (Aminoäthylsulfonsäure), $C_2H_7NSO_3 = \frac{CH_2(NH_2)}{CH_2(SO_2OH)}$ hat man allerdings nicht als hydrolytisches Spaltungsprodukt der Proteine erhalten. Seine Abstammung aus Eiweiss hat aber Friedmann durch die nahe Beziehung des Taurins zu dem Zystein erwiesen; und dies ist der Grund, warum es hier in Anschluss an die Aminosäuren abgehandelt wird. Taurin.

Das Taurin ist vorzugsweise als Spaltungsprodukt der Taurocholsäure bekannt und kann in geringer Menge in dem Darminhalte vorkommen. Man hat das Taurin ferner in Lungen und Nieren von Rindern und im Blute und Muskeln kaltblütiger Tiere gefunden.

Das Taurin kristallisiert in farblosen, oft sehr grossen, glänzenden, 4—6-seitigen Prismen. Es löst sich in 15—16 Teilen Wasser von gewöhnlicher Temperatur, bedeutend leichter in warmem Wasser. In absolutem Alkohol und in Äther ist es unlöslich; in kaltem Weingeist löst es sich wenig, leichter in warmem. Beim Sieden mit starker Alkalilauge liefert es Essigsäure und schweflige Säure, nicht aber Schwefelalkali. Der Gehalt an Schwefel kann als Schwefelsäure nach dem Schmelzen mit Salpeter und Soda nachgewiesen werden. Das Taurin verbindet sich mit Metalloxyden. Die Verbindung mit Quecksilberoxyd ist weiss, unlöslich und entsteht, wenn eine Taurinlösung mit eben gefälltem Quecksilberoxyd gekocht wird (J. Lang[2]). Diese Verbindung kann zum Nachweis von Taurin verwertet werden. Das Taurin wird von Metallsalzen nicht gefällt. Eigenschaften und Verbindungen.

Die Darstellung des Taurins aus Rindergalle ist sehr leicht. Man kocht die Galle einige Stunden mit Salzsäure. Das von Dyslysin und Choloidinsäure getrennte Filtrat konzentriert man stark auf dem Wasserbade und filtriert warm von auskristallisiertem Kochsalz und anderer Fällung ab. Dann verdunstet man zur Trockne, löst den Rückstand in Salzsäure von 5 p. c. und fällt mit dem zehnfachen Volumen Alkohol von 95 p. c. Die Kristalle werden leicht durch Umkristallisieren aus Wasser rein weiss erhalten. Darstellung und Nachweis.

Die salzsäurehaltige, alkoholische Lösung kann auf Glykokoll verarbeitet werden. Nach dem Verdunsten des Alkohols löst man den Rückstand in Wasser, zersetzt die Lösung mit Bleioxydhydrat, filtriert, entbleit die Lösung des Glykokollbleioxydes mit H_2S und konzentriert stark das neue Filtrat. Die ausgeschiedenen Kristalle werden dann gelöst, mit Tierkohle entfärbt und die Lösung zur Kristallisation verdunstet.

Das Taurin erkennt man hauptsächlich an der Kristallform, der Löslichkeit in Wasser und Unlöslichkeit in Alkohol, ferner an der Verbindung mit Quecksilberoxyd, der Nichtfällbarkeit durch Metallsalze und vor allem dem Schwefelgehalte.

[1]) Mörner, Zeitschr. f. physiol. Chem. **42**; Suter ebenda **20**; Friedmann, Hofmeisters Beiträge **3**, S. 184; mit Baer ebenda **8**; Fränkel Sitz.-Ber. d. Wien Akad. d. Wiss. **112** II. b. 1903.

[2]) Vergl. Malys Jahresb. **6**.

Phenylalanin (Phenyl-α-aminopropionsäure), $C_9H_{11}NO_2$ = $C_6H_5 \cdot CH_2 \cdot CH(NH_2) \cdot COOH$, ist zuerst von E. SCHULZE und BARBIERI[1]) in etiolierten Lupinenkeimlingen gefunden worden. Es entsteht bei der Säurespaltung von Proteinen in den in den Tabellen angegebenen Mengen. Synthetisch ist es in verschiedener Weise von ERLENMEYER jr., SÖRENSEN und E. FISCHER[2]) dargestellt worden.

Phenylalanin.

Das l-Phenylalanin kristallisiert in kleinen, glänzenden Blättchen oder feinen Nadeln, die ziemlich schwer in kaltem, leicht aber in heissem Wasser löslich sind. Der Geschmack der Lösung ist leicht bitter. Eine 5 prozentige, mit Salz- oder Schwefelsäure versetzte Lösung wird von Phosphorwolframsäure gefällt, eine verdünntere Lösung dagegen nicht. Bei der Fäulnis entsteht Phenylessigsäure. Beim Erhitzen mit Kaliumbichromat und Schwefelsäure (von 25 p c.) tritt ein Geruch nach Phenylazetaldehyd auf und Benzoesäure wird gebildet. In wässeriger Lösung ist $(\alpha)D = -35{,}1^0$. Das Phenylisozyanat-l-phenylanin schmilzt gegen 182^0 C.

Eigenschaften.

Tyrosin, (p-Oxyphenyl-α-Aminopropionsäure), $C_9H_{11}NO_3$ = $C_6H_4(OH) \cdot CH_2 \cdot CH(NH_2) \cdot COOH$, entsteht aus den meisten Proteinen unter denselben Verhältnissen wie das Leuzin, welches es regelmässig begleitet. Die grössten, aus tierischen Eiweissstoffen gewonnenen Tyrosinmengen betragen etwa 10 p. c. (vergl. die Tabellen). In Leim und in ein paar Keratinen hat man es nicht gefunden. Das Tyrosin findet sich neben dem Leuzin in besonders reichlicher Menge in gewissen Arten von altem Käse (*Τυρός*), wovon der Name hergeleitet ist. Das Tyrosin ist nicht mit Sicherheit in ganz frischen Organen gefunden worden. Es kann aber im Darme bei der Verdauung von Eiweissstoffen vorhanden sein und es hat physiologisch wie pathologisch etwa dieselbe Verbreitung wie das Leuzin.

Tyrosin.

Das Tyrosin ist von ERLENMEYER sen. und LIPP aus p-Amidophenylalanin durch Einwirkung von salpetriger Säure und nach anderen Methoden von ERLENMEYER jr. und HALSEY[3]) dargestellt worden. Beim Schmelzen mit Ätzkali liefert es Oxybenzoesäure, Essigsäure und Ammoniak. Bei der Fäulnis kann es p-Hydrokumarsäure, Oxyphenylessigsäure und p-Kresol liefern.

Tyrosinsynthesen.

---

[1]) Ber. d. d. chem. Gesellsch. **14** und Zeitschr. f. physiol. Chem. **12**.

[2]) ERLENMEYER, Annal. d. Chem. u. Pharm. **275**; SÖRENSEN, Zeitschr. f. physiol. Chem. **44**; E. FISCHER, Ber. d. d. chem. Gesellsch. **37**.

[3]) ERLENMEYER u. LIPP, Ber. d. d. chem. Gesellsch. **15**; E. u. HALSEY ebenda **30**.

Das natürlich vorkommende und durch Spaltung von Proteinen mit Säuren oder Enzymen erhaltene Tyrosin ist l-Tyrosin; das durch Zersetzung mit Baryt oder synthetisch gewonnene ist dagegen dl-Tyrosin. Aus Rübenschösslingen hat v. Lippmann[1]) d-Tyrosin erhalten. Die Angaben über die sp. Drehung des Tyrosins schwanken nicht unbeträchtlich. Für das Tyrosin aus Eiweiss hat E. Fischer in salzsaurer Lösung die Werte $(\alpha)\,D = -12{,}56$ à $13{,}2^0$ gefunden, während Schulze und Winterstein[2]) für Tyrosin aus Pflanzen höhere Werte bis zu $(\alpha)\,D = -16{,}2^0$ erhielten. Diese Forscher finden es wahrscheinlich, dass wenn man niedrigere Werte erhält, eine Verunreinigung mit razemischem Tysosin vorliegt. Optisches Verhalten.

Das Tyrosin kann in sehr unreinem Zustande leuzinähnliche Kugeln bilden. Das gereinigte Tyrosin stellt dagegen farblose, seideglänzende, feine Nadeln dar, welche oft zu Büscheln oder Ballen gruppiert sind. Es ist sehr schwer löslich. Es wird von 2454 Teilen Wasser bei $+20^0$ C und 154 Teilen siedendem Wasser gelöst, scheidet sich aber beim Erkalten in Büscheln von Nadeln aus. Bei Gegenwart von Alkalien, Ammoniak oder einer Mineralsäure löst es sich leichter. In Essigsäure ist es schwer löslich. Aus einer ammoniakalischen Lösung scheidet es sich bei der spontanen Verdunstung des Ammoniaks in Kristallen aus. 100 Teile Eisessig lösen im Sieden nur 0,18 Teile Tyrosin und hierdurch, namentlich nach Zusatz von dem gleichen Volumen Alkohol vor dem Sieden, kann das Leuzin quantitativ von dem Tyrosin getrennt werden (Habermann und Ehrenfeld)[3]). Der l-Tyrosinäthylester kristallisiert in farblosen Prismen, die bei 108—109° C schmelzen. Das α-Naphthylisozyanat-l-tyrosin schmilzt bei 205—206°. Durch verschiedenene pflanzliche, aber auch tierische Oxydasen, sog. Tyrosinasen, kann das Tyrosin unter Bildung von dunklen, gefärbten Produkten oxydiert werden (vergl. Kap. 1). Man erkennt das Tyrosin an der Kristallform und an folgenden Reaktionen. Eigenschaften.

Pirias Probe. Man löst das Tyrosin in konzentrierter Schwefelsäure unter Erwärmen auf, wobei Tyrosinschwefelsäure entsteht, lässt erkalten, verdünnt mit Wasser, neutralisiert mit $BaCO_3$ und filtriert. Das Filtrat gibt bei Zusatz von Eisenchloridlösung eine schöne violette Farbe. Die Reaktion wird durch Gegenwart von freier Mineralsäure und durch Zusatz von zu viel Eisenchlorid gestört. Pirias Tyrosinprobe.

Hofmanns Probe. Übergiesst man eine kleine Menge Tyrosin im Reagenzglase mit etwas Wasser, fügt einige Tropfen der Millonschen Reagenzflüssigkeit zu und kocht die Probe einige Zeit, so färbt sich die Flüssigkeit schön rot und gibt dann einen roten Niederschlag. Man kann auch erst Merkurinitrat Hofmanns Probe.

[1]) Ber. d. d. chem. Gesellsch. **17**.

[2]) Vergl. Hoppe-Seyler-Thierfelder, Handb. d. physiol. u. pathol. Chem.-Analyse. 7. Aufl. 1903. Ferner E. Fischer, Ber. d. d. chem. Gesellsch. **32**; Schulze u. Winterstein, Zeitschr. f. physiol. Chem. **45**.

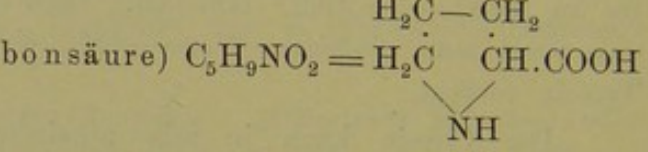
[3]) Zeitschr. f. physiol. Chem. **37**.

zusetzen, darauf zum Sieden erhitzen und dann Salpetersäure, welche etwas salpetrige Säure enthält, zufügen.

Denigès-Mörners Probe.

Denigès Probe, von C. Mörner[1]) modifiziert, wird in folgender Weise ausgeführt. Zu ein paar ccm einer Lösung, welche aus 1 Vol. Formalin, 45 Vol. Wasser und 55 Vol. konzentrierter Schwefelsäure besteht, setzt man ein wenig Tyrosin in Substanz oder in Lösung und erhitzt zum Sieden. Es stellt sich eine schöne, lange andauernde Grünfärbung ein.

Prolin (α-Pyrrolidinkarbonsäure) $C_5H_9NO_2$ =



α-Prolin.

ist zuerst von E. Fischer und dann von ihm und Mitarbeitern[2]) aus mehreren Proteinen als Spaltungsprodukt erhalten worden. Das hierbei gewonnene Prolin war meistens das linksdrehende Prolin. Die grössten Mengen Prolin hat man aus vegetabilischem Eiweiss, 13,7 p. c. aus Hordein, und ferner aus den Eihäuten von Testudo graeca, 11,8 p. c. (vergl. die Tabellen), erhalten. Aus Salmin erhielten Kossel und Dakin[3]) 11 p. c. Ausser in dem Salmin kommt das Prolin auch in Skombrin und Klupein vor. Dagegen fehlt es in dem Sturin, was nach Kossel gegen die sonst naheliegende Annahme eines gemeinsamen Ursprunges von Ornithin und Prolin spricht.

Synthese.

Nach einem, von ihm ausgearbeiteten allgemeinen Verfahren zur Synthese der α-Aminosäuren durch Phtalimidmalonester hat Sörensen[4]) die α-Amino-δ-oxyvaleriansäure dargestellt und aus ihr erhielt er durch Eindampfen mit Salzsäure unter Wasserabspaltung das Prolin. In der letzten Zeit hat er ein anderes Verfahren angegeben, welches eine gute Ausbeute liefert. Auch ältere Synthesen des Prolins sind von E. Fischer und von Willstätter[5]) ausgeführt worden.

Eigenschaften.

Das l-Prolin kristallisiert in flachen Nadeln. Es löst sich leicht sowohl in Wasser wie in Alkohol. Die Lösung schmeckt süss; die sp. Drehung bei 20^0 ist $(\alpha)D = -77{,}40^0$. Die mit Schwefelsäure angesäuerte Lösung wird von Phosphorwolframsäure gefällt. Zur Erkennung dient das kristallisierende Kupfersalz, das Anhydrid der Phenylisozyanatverbindung (Schmelzp. 144^0) und das Pikrat (Alexandroff[6]). Die inaktive Säure und ihre Verbindungen zeigen etwas abweichende Eigenschaften.

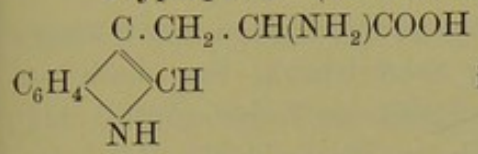
Oxyprolin.

Oxyprolin (Oxy-α-pyrrolidinkarbonsäure), $C_5H_9NO_3$. Diese Säure, deren Konstitution noch nicht sicher aufgeklärt ist, hat zuerst E. Fischer[7])

[1]) Denigès, Compt. Rend. **130**; C. Th. Mörner, Zeitschr. f. physiol. Chem. **37**.
[2]) E. Fischer, Zeitschr. f. physiol. Chem. **33** u. **35**; Vergl. auch Fussnote 1, S. 86.
[3]) Zeitschr. f. physiol. Chem. **41**.
[4]) Zeitschr. f. physiol. Chem. **44**; mit A. C. Andersen ebenda **56**.
[5]) Ber. d. d. chem. Gesellsch. **33**.
[6]) Zeitschr. f. physiol. Chem. **46**.
[7]) Ber. d. d. chem. Gesellsch. **35** u. **36**.

bei der Hydrolyse von Kasein und Leim erhalten. Sie löst sich leicht in Wasser; $(\alpha)D = -81{,}04$. Die Lösung schmeckt süss. Das Oxyprolin kristallisiert schön in farblosen Tafeln und gibt ein in Wasser leichtlösliches Kupfersalz. Zwei isomere, inaktive Oxyproline sind von LEUCHS[1]) kristallisiert dargestellt worden.

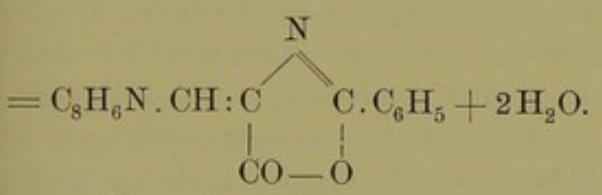
Tryptophan (Indolaminopropionsäure), $C_{11}H_{12}N_2O_2 =$



ist ein bei der Trypsinverdauung und anderen, tiefer gehenden Zersetzungen der Eiweissstoffe wie bei Fäulnis, Spaltung mit Barytwasser oder Schwefelsäure auftretendes Spaltungsprodukt, welches mit Chlor oder Brom ein rötlichviolettes Produkt, das sogenannte Proteinochrom gibt. NENCKI[2]) betrachtete das Tryptophan, wie man noch allgemein diese Säure nennt, als den Mutterstoff verschiedener tierischer Farbstoffe. Tryptophan.

Die Reindarstellung des Tryptophans ist zuerst HOPKINS und COLE[3]) gelungen, und sie betrachteten die Säure als Skatolaminoessigsäure. Nachdem aber ELLINGER gezeigt hatte, dass die Skatolkarbonsäure (SALKOWSKI) und die Skatolessigsäure (NENCKI) bezw. Indolessigsäure und Indolpropionsäure sind, ist durch die Synthese des dl-Tryptophans von ELLINGER und FLAMAND[4]) die Natur dieser Substanz als Indolaminopropionsäure sichergestellt worden.

Durch Kondensation von β-Indolaldehyd mit Hippursäure stellten ELLINGER und FLAMAND das Azlakton (Laktimid) dar: $C_8H_6NCHO + \begin{matrix} CH_2.NH.COC_6H_5 \\ \cdot \\ COOH \end{matrix}$



$= C_8H_6N.CH:C\begin{matrix} N \\ \diagup\!\!\diagdown \\ \\ | \quad\quad | \\ CO-O \end{matrix}C.C_6H_5 + 2H_2O$. Das Azlakton wurde dann durch Kochen mit verdünnter Natronlauge unter Wasseraufnahme in das Natriumsalz der Indoxyl-α-benzoylaminoakrylsäure, $C_8H_6N.CH:\underset{\cdot}{C}.NH.COC_6H_5$, übergeführt aus der darauf durch Einwirkung von Natriumalkoholat unter Reduktion und Abspaltung der Benzoylgruppe das Tryptophan erhalten wurde: $C_8H_6N.CH:\underset{\cdot}{C}.NH.COC_6H_5 + H_2 + H_2O = C_8H_6N.CH_2.\underset{\cdot}{CH}.NH_2 + C_6H_5COOH$. Synthese.

$$\begin{matrix} COONa \end{matrix}$$

$$\begin{matrix} COOH \end{matrix}$$

$$\begin{matrix} COOH \end{matrix}$$

[1]) Ber. d. d. chem. Gesellsch. **38**. Vergl. ferner LEUCHS u. H. FELSER ebenda **41**.

[2]) Über das Tryptophan vergl. man STADELMANN, Zeitschr. f. Biol. **26**; NEUMEISTER ebenda **26**; NENCKI, Ber. d. d. chem. Gesellsch. **28**; BEITLER ebenda **31**; KURAJEFF. Zeitschr. f. physiol. Chem. **26**; KLUG, PFLÜGERS Arch. **86**.

[3]) Journ. of. Physiol. **27**.

[4]) ELLINGER, Ber. d. d. chem. Gesellsch. **37** u. **38**. Mit FLAMAND ebenda **40** und Zeitschr. f. physiol. Chem. **55**.

Tryptophane.

Das bei der Verdauung entstehende Tryptophan ist das in wässeriger Lösung linksdrehende l-Tryptophan (Hopkins und Cole). Razemisches dl-Tryptophan ist allerdings in einigen Fällen von Allers und Neuberg auch bei der Verdauung erhalten worden; es ist aber vielleicht hierbei aus l-Tryptophan entstanden (Abderhalden und L. Baumann[1]), welch letzteres sehr leicht razemisiert wird.

Spezifische Drehung.

Das Tryptophan kristallisiert in seideglänzenden, rhombischen oder 6-seitigen Blättchen. Es schmilzt nicht scharf, und der Schmelzpunkt liegt nach verschiedenen Angaben und je nach der Geschwindigkeit des Erwärmens bei 252°, 273° und 289°. Das Tryptophan ist in heissem Wasser leicht, in kaltem schwieriger und in Alkohol nur wenig löslich. Die Lösung des dl-Tryptophans hat einen schwach süsslichen, die des l-Tryptophans einen leicht bitteren Geschmack. Die Angaben über das optische Verhalten des Tryptophans differieren etwas (Hopkins und Cole, Neuberg und Popowsky, Abderhalden und Kempe, Ellinger und Flamand, H. Fischer[2]), was nach Abderhalden wahrscheinlich durch die Leichtigkeit, mit welcher es razemisiert, zu erklären ist. Nach Abderhalden und L. Baumann ist bei 20° C in wässeriger Lösung $(\alpha)\,D = -30{,}33°$. Hopkins und Cole gaben für die Drehung (in Wasserlösung?) $(\alpha)\,D = -33°$ an. In Natronlauge $\frac{N}{1}$ oder $\frac{N}{2}$ wie auch in Salzsäure $\frac{N}{1}$ ist es rechtsdrehend.

Reaktionen des Tryptophans

Das Tryptophan liefert bei hinreichend starkem Erhitzen Indol und Skatol, Es gibt die Reaktion von Adamkiewicz-Hopkins[3]) und eine rosarote Farbe bei Zusatz von Chlor- oder Bromwasser (Tryptophanreaktion). Die im letztgenannten Falle entstehende Verbindung soll nach Neuberg[4]) 1 Atom Brom (bezw. Chlor) enthalten, während eine andere Verbindung, welche 3 Halogenatome enthält, gelb ist. Taucht man einen in Salzsäure eingetauchten und mit Wasser abgespülten Fichtenspan in die konzentrierte Tryptophanlösung hinein, so nimmt er nach dem Trocknen eine Purpurfarbe an (Pyrrolreaktion). Die Schmelzpunkte des Benzolsulfotryptophans, des β-Naphtalinsulfo- und des Naphtylisozyanattryptophans sind nach Ellinger und Flamand[5]) resp. 185°, 180° und 158° C. Von Abderhalden und Kempe[6]) sind mehrere Verbindungen des Tryptophans dargestellt worden. Unter diesen ist hier zu nennen das chlorwasserstoffsaure Tryptophanchlorid, weil es als Ausgangsmaterial für die Synthese der Tryptophanpolypeptide gedient hat.

---

[1]) R. Allers, Bioch. Zeitschr. **6**; C. Neuberg ebenda **6**; Abderhalden u. L. Baumann, Zeitschr. f. physiol. Chem. **55**. (Literatur über sp. Drehung des Tryptophans).

[2]) Vergl. Abderhalden u. Baumann, Zeitschr. f. physiol. Chem. **52**. (Literatur.)

[3]) Bezüglich dieser Reaktion vergl. man ferner Dakin, Journ. of biol. Chem. **2** (1907) und O. Rosenheim, Bioch. Journ. **1** (1906) zitiert nach Dakin.

[4]) Bioch. Zeitschr. **2** u. **6**; Vergl. auch Levene u. Rouiller ebenda **4**.

[5]) l. c.

[6]) Zeitschr. f. physiol. Chem. **52** und Ber. d. d. chem. Gesellsch. **40**.

Bezüglich der etwas umständlichen Darstellung des Tryptophans wird auf die Originalabhandlungen von HOPKINS und COLE[1]), von NEUBERG und von ABDERHALDEN und KEMPE hingewiesen.

Das Tryptophan liefert, wie HOPKINS und COLE[2]) zeigten, bei anaerober Fäulnis Indolpropionsäure und bei aerober Fäulnis Indolessigsäure, Indol und Skatol. Unter diesen Fäulnisprodukten sind hier besonders Indol und Skatol zu erwähnen.

Indol, $C_8H_7N = C_6H_4 \begin{matrix} \diagup CH \diagdown \\ \diagdown NH \diagup \end{matrix} CH$, und **Skatol** oder β-Methylindol,

$C_9H_9N = C_6H_4 \begin{matrix} \diagup C.CH_3 \diagdown \\ \diagdown HN \diagup \end{matrix} CH$, welche unter verschiedenen Bedingungen in wechselnden Mengen aus den Eiweissstoffen entstehen, kommen regelmässig im Darmkanale des Menschen vor und gehen, wenigstens zum Teil, nach geschehener Oxydation zu Indoxyl, resp. Skatoxyl als die entsprechenden Ätherschwefelsäuren, ader auch als Glukuronsäuren, in den Harn über.

Indol und Skatol.

Indol und Skatol kristallisieren in glänzenden Blättchen, deren Schmelzpunkte bei + 52, bezw. 95 ° C liegen. Das Indol riecht eigentümlich exkrementähnlich, das Skatol hat einen intensiven fäkalen Geruch (das Skatol aus Indigo soll angeblich geruchlos sein). Beide Stoffe sind mit Wasserdämpfen leicht flüchtig, das Skatol jedoch leichter als das Indol. Aus dem wässerigen Destillate können beide mit Äther ausgeschüttelt werden. In siedendem Wasser ist das Skatol bedeutend schwerlöslicher. Beide sind in Alkohol leicht löslich. Beide geben mit Pikrinsäure eine in roten Nadeln kristallisierende Verbindung. Wird ein Gemenge von den zwei Pikraten mit Ammoniak destilliert, so gehen die beiden Stoffe unzersetzt über; destilliert man dagegen mit Natronlauge, so wird das Indol zersetzt, das Skatol nicht. Die wässerige Lösung des Indols gibt mit rauchender Salpetersäure eine rote Flüssigkeit und dann einen roten Niederschlag von Nitrosoindolnitrat (NENCKI)[3]). Man kann noch besser erst ein paar Tropfen Salpetersäure zufügen und dann tropfenweise eine zweiprozentige Lösung von Kaliumnitrit zusetzen (SALKOWSKI)[4]). Das Skatol gibt nicht diese Reaktion. Eine mit Salzsäure versetzte alkoholische Lösung von Indol färbt einen Fichtenspan kirschrot. Das Skatol gibt unter denselben Verhältnissen nicht diese Reaktion. Indol gibt mit Nitroprussidnatrium und Alkali eine tief rotviolette Farbe (LEGALS Reaktion). Beim Ansäuren mit Salzsäure oder Essigsäure wird die Farbe rein blau. Skatol verhält sich anders. Die alkalische Lösung ist gelb

Eigenschaften und Reaktionen.

[1]) HOPKINS u. COLE, Journ. of Physiol. **27** u. **29**; C. NEUBERG u. N. POPOWKSY, Bioch. Zeitschr. **2**; ABDERHALDEN u. KEMPE ebenda **52**.

[2]) Journ. of Physiol. **29**.

[3]) Ber. d. d. chem. Gesellsch. **8**, S. 727 und ebenda S. 722 u. 1517.

[4]) Zeitschr. f. physiol. Chem. **8**, S. 447. Bezüglich einiger neuen Reaktionen auf Indol und Skatol vergl. man STEENSMA, ebenda **47** und DENIGÉS, Compt. rend. soc. biol. **64**.

und wird nach dem Ansäuren mit Essigsäure und Sieden violett. Mit ein paar Tropfen einer 4-prozentigen Lösung von Formaldehyd und konzentrierter Schwefelsäure gibt Indol eine prachtvoll violette, Skatol dagegen eine gelbe oder braune Färbung (KONDO)[1]). In konzentrierter Salzsäure löst sich das Skatol mit violetter Farbe. Beim Erwärmen mit Schwefelsäure gibt Skatol eine prachtvoll purpurrote Färbung (CIAMICIAN und MAGNANINI)[2]).

Darstellung und Nachweis von Indol und Skatol.

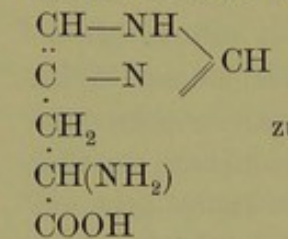
Die zum Nachweis und zur Reindarstellung von Indol und Skatol aus Exkrementen oder faulenden Gemengen übliche Methode ist in ihren Hauptzügen folgende. Man destilliert nach dem Ansäuren mit Essigsäure, versetzt das Destillat mit Alkali (um etwa gleichzeitig anwesende Phenole zu binden) und destilliert von neuem. Aus dem neuen, zweiten Destillate werden die beiden Stoffe mit Pikrinsäure nach Zusatz von Salzsäure ausgefällt. Die Prikratfällung wird dann mit Ammoniak destilliert. Aus dem Destillate werden die beiden Stoffe mit Äther wiederholt ausgeschüttelt und sämtliche Ätherauszüge verdunstet. Der, Indol und Skatol enthaltende Rückstand wird in sehr wenig absolutem Alkohol gelöst und mit 8—10 Volumen Wasser versetzt. Dabei wird das Skatol gefällt, das Indol dagegen nicht. Bezüglich des zur weiteren Trennung und Reinigung nötigen Verfahrens wird auf ausführlichere Handbücher verwiesen[3]).

Skatosin.

Skatosin, $C_{10}H_{16}N_2O_2$, ist eine erst von BAUM bei der Pankreasselbstverdauung erhaltene, später von SWAIN weiter studierte Base, die beim Schmelzen mit Kaliumhydroxyd einen indol- oder skatolähnlichen Geruch entwickelt. Eine mit dem Skatosin vielleicht identische Substanz hat LANGSTEIN[4]) bei sehr anhaltender peptischer Verdauung von Bluteiweiss erhalten.

Histidin.

Histidin, $C_6H_9N_3O_2$, scheint auf Grund der Untersuchungen von H. PAULY, F. KNOOP und WINDAUS und F. KNOOP[5]) eine α-Amino-β-imidazolpropionsäure:



zu sein.

Das Histidin wurde zuerst von KOSSEL als Spaltungsprodukt des Sturins entdeckt. Gleichzeitig wurde es von HEDIN unter den Spaltungsprodukten des Eiweisses bei Säurehydrolyse, ferner von KUTSCHER unter den Produkten der Trypsinverdauung und endlich auch als Spaltungsprodukt verschiedener Proteine gefunden. In den Protaminen, mit Ausnahme von dem Sturin, kommt es nicht vor. Unter den Eiweissstoffen scheint das Globin (aus Pferdebluthämoglobin)

Vorkommen.

[1]) Zeitschr. f. physiol. Chem. **48**; man vergl. ferner DAKIN Fussnote 3, S. 152.

[2]) Ber. d. d. chem. Gesellsch. **21**, S. 1928.

[3]) Über quantitative, kolorimetrische Indolbestimmung vergl. man EINHORN und HUEBNER, SALKOWSKI-Festschr., Berlin 1904; A. HERTER und M. L. FOSTER, Journ. of biol. Chem. **2**, S. 267.

[4]) BAUM, HOFMEISTERS Beiträge **3**; SWAIN ebenda; LANGSTEIN vergl. HOFMEISTER, Über Bau und Gruppierung der Eiweisskörper, in Ergebn. d. Physiol. **1**. Abt. 1. 1902.

[5]) PAULY, Zeitschr. f. physiol. Chem. **42**; KNOOP u. WINDAUS, HOFMEISTERS Beiträge **7** u. **8**; KNOOP ebenda **10**.

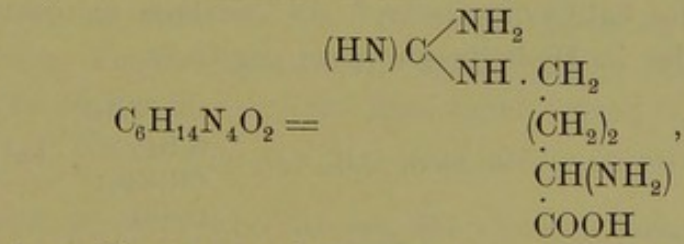
besonders reich daran zu sein, indem nämlich ABDERHALDEN darin 10,96 p. c. Histidin fand. Auch in Keimpflanzen hat man es gefunden (E. SCHULZE)[1]).

Das Histidin ist eine, in Wasser leicht, in Alkohol wenig lösliche, alkalisch reagierende Substanz, die in nadel- und tafelförmigen, farblosen Kristallen auftritt. Es wird von Phosphorwolframsäure gefällt, ist aber im Überschuss des Fällungsmittels löslich (FRÄNKEL). Von Silbernitrat allein wird die wässerige Lösung nicht gefällt; bei vorsichtigem Zusatz von Ammoniak oder Barytwasser entsteht dagegen ein amorpher, in überschüssigem Ammoniak leicht löslicher Niederschlag. Von Quecksilberchlorid, aber noch besser von dem Sulfate in schwefelsaurer Lösung kann es gefällt und von den übrigen Diaminosäuren getrennt werden (KOSSEL und PATTEN). Das Chlorhydrat kristallisiert in schönen tafelförmigen Kristallen (BAUER), löst sich ziemlich leicht in Wasser, ist aber unlöslich in Alkohol und Äther. Mit Salzsäure und Methylalkohol gibt es das kristallisierende, bei 196° C schmelzende Dichlorhydrat des Histidinmethylesters. Das Histidin ist linksdrehend $(\alpha)\,D = -39{,}74^0$, seine Lösung in Salzsäure dagegen rechtsdrehend. Beim Erwärmen gibt es die Biuretreaktion (HERZOG) und es gibt auch nach dem Verfahren von E. FISCHER (vergl. Xanthin Kap. 3) die WEIDELsche Reaktion (FRÄNKEL)[2]). Durch Zusatz von Bromwasser in geeigneter Menge und Erwärmen kann man nach F. KNOOP[3]) eine rötliche und darauf dunkel weinrote Lösung erhalten, welche dann von dunklen, amorphen Partikelchen schmutzig trübe wird. Mit Diazobenzolsulfosäure in von Natriumkarbonat alkalischer Lösung gibt es eine schöne Diazoreaktion, die nach PAULY in der Verdünnung 1:20000 dunkel kirschrot und bei 1:100000 noch deutlich blassrot ist (Tyrosin gibt eine ähnliche Reaktion).

Eigenschaften. Salze. Reaktionen.

Das Histidin wird bisweilen mit den zwei folgenden Diaminosäuren, Arginin und Lysin, zu einer Gruppe, von KOSSEL Hexonbasen genannt, zusammengeführt.

Arginin (Guanidin-α-Aminovaleriansäure),



$$C_6H_{14}N_4O_2 =$$

Arginin.

welches zuerst von SCHULZE und STEIGER in etiolierten Lupinen- und Kürbiskeimlingen entdeckt wurde, ist später auch in anderen Keimpflanzen, in Knollen

[1]) KOSSEL, Zeitschr. f. physiol. Chem. **22**; HEDIN ebenda, KUTSCHER ebenda **25**; WETZEL ebenda **26**; LAWROW ebenda **28** und Ber. d. d. chem. Gesellsch. **34**; KOSSEL und KUTSCHER, Zeitschr. f. physiol. Chem. **31**; HART ebenda **33**; ABDERHALDEN ebenda **37**; SCHULZE ebenda **24** u. **28**.

[2]) KOSSEL u. PATTEN, Zeitschr. f. physiol. Chem. **38**, BAUER ebenda **22**, HERZOG ebenda **37**. FRÄNKEL, Sitz.-Ber. d. Wien. Akad. **112** II. b. 1903 u. HOFMEISTERS Beiträge 8.

[3]) HOFMEISTERS Beiträge **11**.

Vorkommen. und Wurzeln gefunden worden. Gulewitsch fand es in der Milz vom Rinde. Von Hedin als erstem wurde es als Spaltungsprodukt von Hornsubstanz, Leim und mehreren Eiweissstoffen und dann von Kossel und seinen Schülern als Spaltungsprodukt der Proteine überhaupt nachgewiesen. In grösster Menge erhält man es aus den Protaminen; aber auch die Histone und einige pflanzliche Eiweissstoffe, Edestin und Eiweiss aus Kiefersamen und namentlich Exzelsin (16,02 p. c.) geben reichlich Arginin. Auch unter den Produkten der Trypsinverdauung kommt das Arginin vor (Kossel und Kutscher)[1]).

Beim Kochen mit Barytwasser wie auch durch Einwirkung von einem von Kossel und Dakin[2]) entdeckten Enzym, der Arginase, liefert das Arginin Harnstoff und Ornithin. Von Schulze und Winterstein[3]) ist es synthetisch aus Ornithin (α-δ-Diaminovaleriansäure) und Zyanamid dargestellt worden.

Eigenschaften des Arginins. Das Arginin ist eine, in rosettenartigen Drusen von Tafeln oder dünnen Prismen kristallisierende, in Wasser leicht lösliche, alkalisch reagierende, in Alkohol fast unlösliche Substanz, welche mit mehreren Säuren und Metallsalzen kristallisierende Salze und Doppelsalze bildet. Die Lösung in angesäuertem Wasser wird von Phosphorwolframsäure gefällt. Unter den Salzen sind namentlich von Bedeutung das Kupfernitrat $(C_6H_{14}N_4O_2)_2 . Cu(NO_3)_2 + 3\,H_2O$, die Silbersalze $C_6H_{14}N_4O_2 . HNO_3 + AgNO_3$ (das leichtlöslichere) und $C_6H_{14}N_4O_2 . AgNO_3 + . {}^1/_2\,H_2O$ (das schwerlöslichere Salz) und die Verbindung mit Pikrolonsäure (Steudel.[4])

Das Arginin ist rechtsdrehend. In 9—10 prozentiger Lösung bei Gegenwart von 1 Mol. Salzsäure und bei 20° C ist $(\alpha)\,D = + 10{,}7°$. Bei der Trypsinverdauung von Fibrin hat jedoch Kutscher razemisches Arginin erhalten. Razemisches Arginin ist ferner von Kutscher aus dem d-Arginin dargestellt worden und endlich hat O. Riesser[5]) durch Spaltung des razemischen Arginins mit Arginase das l-Arginin gewonnen. Bei der Oxydation von Arginin mit Permanganat spaltet sich Guanidin ab, welches mit Natriumpikrat ausgefällt werden kann. Hierauf hat Orglmeister[6]) ein Verfahren zur quantitativen Bestimmung des Arginins in Hydrolysegemengen gegründet.

Ornithin (α-δ-Diaminovaleriansäure), $C_5H_{12}N_2O_2 = \begin{matrix} CH_2(NH_2) \\ (CH_2)_2 \\ CH(NH_2) \\ COOH \end{matrix}$, ist kein primäres Spaltungsprodukt der Eiweissstoffe, entsteht aber aus Arginin beim Kochen mit Barytwasser.

Ornithin. Jaffé[7]), welcher diese Substanz entdeckt hat, erhielt sie als Spaltungsprodukt der Ornithur-

[1]) Schulze u. Steiger, Zeitschr. f. physiol. Chem. **11**; Schulze u. Castoro ebenda **41**; Gulewitsch ebenda **30**; Hedin ebenda **20** u. **21**; Kossel u. Kutscher ebenda **22**, **25**, **26**.

[2]) Zeitschr. f. physiol. Chem. **41** und Dakin, Journ. of biol. Chem. **3**.

[3]) Ber. d. d. chem. Gesellsch. **32** und Zeitschr. f. physiol. Chem. **34**.

[4]) Zeitschr. f. physiol. Chem. **37** u. **44**.

[5]) Kutscher, Zeitschr. f. physiol. Chem. **28** u. **32**; O. Riesser ebenda **49**.

[6]) Hofmeisters Beiträge **7**.

[7]) Ber. d. d. chem. Gesellsch. **10** u. **11**.

säure, welche in den Harn mit Benzoesäure gefütterter Hühner übergeht. Das Ornithin, welches von E. Fischer und später von Sörensen[1]) synthetisch dargestellt wurde, liefert, wie Ellinger gezeigt hat, bei der Fäulnis Putreszin (Tetramethylendiamin) $C_4H_8(NH_2)_2$. Wie A. Loewy und Neuberg[2]) gezeigt haben, geht das Ornithin auch im Organismus des Zystinurikers unter Abspaltung von CO_2 in Putreszin über.

Eigenschaften.

Das Ornithin ist eine nicht kristallisierende, in wässeriger Lösung alkalisch reagierende Substanz, welche mehrere kristallisierende Salze gibt. Es wird von Phosphorwolframsäure und mehreren Metallsalzen, nicht aber von Silbernitrat und Barytwasser (Unterschied von Arginin) gefällt. Das salzsaure Ornithin ist rechtsdrehend, das synthetisch dargestellte ist inaktiv. Beim Schütteln mit Benzoylchlorid und Natronlauge geht es in Dibenzoylornithin (Ornithursäure) über. Durch Spaltung von künstlich dargestellter, razemischer Ornithursäure hat Sörensen gezeigt, dass die natürlich vorkommende Ornithursäure mit der rechtsdrehenden α-δ-Dibenzoyldiaminovaleriansäure identisch ist.

Diaminoessigsäure.

Diaminoessigsäure, $C_2H_6N_2O_2 = CH(NH_2)_2COOH$, ist von Drechsel[3]) als Spaltungsprodukt des Kaseins beim Sieden mit Zinn und Salzsäure erhalten worden. Sie kristallisiert in Prismen und gibt eine in kaltem Wasser wenig lösliche, in Alkohol fast unlösliche Monobenzoylverbindung, die zur Isolierung der Säure benutzt werden kann.

Lysin (α-, ε-Diaminokapronsäure), $C_6H_{14}N_2O_2 = \begin{matrix} CH_2(NH_2) \\ (CH_2)_3 \\ CH(NH_2) \\ COOH \end{matrix}$, ist zuerst von Drechsel als Spaltungsprodukt des Kaseins entdeckt worden. Später hat er und seine Schüler wie auch Kossel und andere dasselbe als Spaltungsprodukt verschiedener Proteine gefunden. In einzelnen pflanzlichen Eiweissstoffen wie Zein und Gluteneiweiss, hat man es jedoch noch nicht nachweisen können. E. Schulze fand Lysin in Keimpflanzen von Lupinus luteus, Winterstein in reifem Käse. In grösster Menge 28,8 p. c., hat man es aus einem Protamin dem Zyprinin α, erhalten (Kossel und Dakin)[4]).

Lysin. Vorkommen.

Von E. Fischer und Weigert[5]) ist das Lysin synthetisch dargestellt worden. Dieses Lysin war inaktiv, während das aus Eiweiss erhaltene immer optisch aktiv, und zwar rechtsdrehend, ist. Die Drehung hängt von der Konzentration und dem Säuregrade ab; und für das Chlorhydrat hat man $(\alpha)\,D = +\,14^0$ bis $17{,}25^0$ C gefunden. Durch das Erhitzen mit Barythydrat geht es in die inaktive Modifikation über. Bei der Fäulnis entsteht nach Ellinger[6]) aus dem Lysin Kadaverin (Pentamethylendiamin), $C_5H_{10}(NH_2)_2$, und dieselbe Base wird im Organismus des Zystinurikers aus dem Lysin unter CO_2-Abspaltung gebildet (A. Loewy und Neuberg).

Lysin.

[1]) Fischer, Ber. d. d. chem. Gesellsch. **34**; Sörensen, Zeitschr. f. physiol. Chem. **44**.

[2]) Ellinger, Zeitschr. f. physiol. Chem. **29**; Loewy u. Neuberg, Zeitschr. f. physiol. Chem. **43**.

[3]) Ber. d. k. sächs. Gesellsch. d. Wiss. **44**.

[4]) Drechsel, Arch. f. (Anat. u.) Physiol. 1891 und Ber. d. d. chem. Gesellsch. **25**; Siegfried, Arch. f. (Anat. u.) Physiol. 1891 und Ber. d. d. chem. Gesellsch. **24**; Hedin, Zeitschr. f. physiol. Chem. **21**; Kossel ebenda **25**; Kossel u. Mathews ebenda **25**; Kossel u. Kutscher ebenda **31**; Kutscher ebenda **29**; Schulze ebenda **28**; Winterstein, zit. nach Schulze u. Winterstein, Ergebn. d. Physiol. I., Abt. 1, 1902; Kossel u. Dakin, Zeitschr. f. physiol. Chem. **40**.

[5]) Ber. d. d. chem. Gesellsch. **35**.

[6]) Zeitschr. f. physiol. Chem. **29**.

Das Lysin ist in Wasser leicht löslich, kristallisiert aber nicht. Die wässerige Lösung wird durch Phosphorwolframsäure, nicht aber von Silbernitrat und Barytwasser gefällt (Unterschied von Arginin und Histidin). Mit Salzsäure gibt es zwei Chlorhydrate und mit Platinchlorid ein durch Alkohol fällbares Chloroplatinat von der Zusammensetzung $C_6H_{14}N_2O_2 . H_2PtCl_6 + C_2H_5OH$. Es gibt mit $AgNO_3$ zwei Silbersalze, eines von der Formel $AgNO_3 + C_6H_{14}N_2O_2$ und ein anderes von der Formel $AgNO_3 + C_6H_{14}N_2O_2 . HNO_3$. Mit Benzoylchlorid und Alkali geht das Lysin in eine gepaarte Säure, die Lysursäure, $C_6H_{12}(C_7H_5O)_2N_2O_2$ (Drechsel) über, welche der Ornithursäure homolog ist und deren schwer lösliches saures Baryumsalz zur Abscheidung des Lysins benutzt werden kann[1]). Zur Erkennung des Lysins eignet sich auch gut das ziemlich schwerlösliche Pikrat, welches bei Zusatz von Natriumpikrat zu einer nicht zu verdünnten Lösung des Hydrochlorates sich ausscheidet.

Salze.

Ein Lysin von etwas abweichenden Eigenschaften haben Kutscher und Lohmann[2]) unter den Endprodukten der Pankreasselbstverdauung gefunden.

Lysatin oder **Lysatinin.** Die Formel dieser Substanz war nach Drechsel entweder $C_6H_{13}N_3O_2$ oder $C_6H_{11}N_3O + H_2O$. In jenem Falle wäre die Base dem Kreatin, $C_4H_9N_3O_2$, in diesem dem Kreatinin, $C_4H_7N_3O$, homolog, und dies ist der Grund, warum dieser Stoff sowohl Lysatin wie Lysatinin genannt worden ist. Nach den Untersuchungen von Hedin[3]) scheint das Lysatin nur ein Gemenge von Lysin und Arginin zu sein.

Lysatin und Lysatinin.

Zur Darstellung der sogenannten Hexonbasen kann man erst mit Phosphorwolframsäure sämtliche Basen ausfällen, wobei die Monoaminosäuren in Lösung bleiben. Der Niederschlag wird in kochendem Wasser mit Baryumhydroxyd zersetzt und aus dem neuen Filtrate die Basen als Silberverbindungen gewonnen. Bezüglich der näheren Details wird auf die oben zitierten Arbeiten von Drechsel und Hedin hingewiesen. Kossel und Kutscher und Winterstein[4]) haben ein Verfahren zur Trennung des Histidins und Arginins als Silberverbindungen von dem Lysin und zum Nachweise des letzteren angegeben, und endlich haben Kossel und Patten ein Verfahren zur Trennung des Histidins von Arginin mittelst Quecksilbersulfat ausgearbeitet.

Darstellung und Trennung der Hexonbasen.

Der Übersicht halber werden hier zuletzt die in einigen Proteinen gefundenen Mengen der drei Hexonbasen (in Gewichtsprozenten) tabellarisch zusammengestellt. (Folgt Tabelle S. 159.)

Unter den als Hydrolysprodukte der Eiweissstoffe gefundenen Oxydiaminosäuren sind folgende zu nennen.

Oxydiaminosebazinsäure (?) $C_{10}H_{20}N_2O_5$, hat Wohlgemuth[5]) aus einem Nukleoproteid der Leber als Kupfersalz isoliert. Die freie Säure wurde in kleinen weissen Plättchen erhalten. Sie war schwer löslich in heissem Wasser, unlöslich in kaltem und in Alkohol. In Salzsäure gelöst war sie optisch inaktiv. Die schön kristallisierende Phenylzyanatverbindung hatte den Schmelzpunkt 206°.

Oxydiaminosebazinsäure.

---

[1]) Drechsel, Ber. d. d. chem. Gesellsch. **28**; vergl. auch C. Willdenow, Zeitschr. f. physiol. Chem. **25**.

[2]) Zeitschr. f. physiol. Chem. **41**.

[3]) Hedin, Zeitschr. f. physiol. Chem. **21**.

[4]) Kossel u. Kutscher, Zeitschr. f. physiol. Chem. **31**; Winterstein ebenda **45**; Kossel u. Patten l. c.

[5]) Ber. d. d. chem. Gesellsch. **37** u. Zeitschr. f. physiol. Chem. **44**.

	Arginin	Lysin	Histidin
Sturin [1]	58,2	12,0	12,9
Zyprinin (α) [5]	4,9	28,8	0
Andere Protamine [1]	62,5—87,4	0	0
Histone [1]	14,36—15,52	7,7—8,3	1,21—2,34
Kasein [2]	4,70—4,84	1,92—5,80	2,53—2,59
Syntonin (aus Fleisch) [2]	5,06	3,26	2,66
Heterosyntonose [2]	8,53	3,08—7,03	0,37—1,12
Protosyntonose [2]	4,55	3,08	3,35
Edestin [3]	11,0—14,07	1,3	1,17
Eiweiss aus Kiefersamen [3]	10,9—11,3	0,25—0,79	0,62—0,78
Glutenkasein [1]	4,4	2,15	1,16
Glutenproteine [1]	2,75—3,13	0,0	0,43—1,53
Leim [1] u. [2]	7,62—9,3	2,49—6,0	0,40
Elastin [4]	0,3	+	0,027

Mengen der Hexonbasen.

Dioxydiaminokorksäure, $C_8H_{16}N_2O_6$, hat SKRAUP [6]) bei der Hydrolyse des Kaseins mit Salzsäure erhalten. Das Kupfersalz kristallisiert als dunkel blauviolette Rosetten, die aus langen, unregelmässigen, rechteckigen Platten zusammengesetzt sind. Es ist in kaltem Wasser recht leicht löslich. Die freie Säure kristallisierte in farrenkrautähnlichen Gebilden. Ausser dieser Säure erhielt SKRAUP zwei andere Säuren, die er als Kaseansäure, $C_9H_{16}N_2O_7$, und Kaseinsäure, $C_{12}H_{24}N_2O_5$, bezeichnet hat. Die Kaseansäure kristallisiert, schmilzt bei 190 bis 191°, ist dreibasisch und wahrscheinlich eine Oxydiaminosäure. Die Kaseinsäure ist zweibasisch und kommt in zwei Modifikationen vor. Die eine, die bei 228° schmilzt, war schwach rechtsdrehend; die andere, bei 245° schmelzende Modifikation war optisch inaktiv. Beide kristallisieren, die inaktive jedoch in weniger gut ausgebildeten Formen. Die Kaseinsäure scheint ebenfalls eine Oxydiaminosäure zu sein.

Andere Oxydiaminosäuren.

Diaminotrioxydodekansäure, $C_{12}H_{26}N_2O_5$, ist eine von E. FISCHER und ABDERHALDEN [7]) durch Hydrolyse des Kaseins gewonnene Säure, welche der Kaseinsäure von SKRAUP nahe zu stehen scheint, von ihr jedoch in optischer Hinsicht sich unterscheidet. Die Säure ist nämlich schwach linksdrehend, (α) D ungefähr = —9°. Die Säure kristallisiert in Blättchen, die zu Rosetten oder kugeligen Aggregaten verwachsen sind. Sie schmeckt schwach bitter, gibt ein kristallisierendes, in starker Salzsäure schwer lösliches Chlorhydrat und ein kristallisierendes Kupfersalz.

Diaminotrioxydodekansäure.

Bezüglich derjenigen Methoden, welche zur Trennung und Reindarstellung der verschiedenen Aminosäuren und anderen Produkte der Eiweisshydrolyse dienen, muss, insoferne als nicht in dem Vorhergehenden Angaben hierüber schon mitgeteilt worden sind, auf grössere Handbücher und auf die Aufsätze in E. FISCHERS Arbeit „Untersuchungen über Aminosäuren, Polypeptide und Proteine", Berlin 1906 hingewiesen werden [8]).

Zur quantitativen Verfolgung der Proteolyse, namentlich der späteren

[1]) KOSSEL u. KUTSCHER, Zeitschr. f. physiol. Chem. **31**.

[2]) HART ebenda **33**.

[3]) SCHULZE u. WINTERSTEIN ebenda **33**; vergl. auch KOSSEL, Ber. d. d. Chem. Gesellsch. **34**, S. 3236.

[4]) KOSSEL u. KUTSCHER, Zeitschr. f. physiol. Chem. **25** und RICHARDS u. GIES, The Amer. Journ. of Physiol. **7**.

[5]) KOSSEL u. DAKIN, Zeitschr. f. physiol. Chem. **40**.

[6]) Zeitschr. f. physiol. Chem. **42**.

[7]) Zeitschr. f. physiol. Chem. **42**.

[8]) Man vergl. z. B. HOPPE-SEYLER-THIERFELDER, Handb. d. physiol. u. pathol. Chem. Analyse, 8. Aufl., Berlin 1909 und ferner E. ABDERHALDEN in Handb. der Bioch. von C. OPPENHEIMER Bd. I, Die Proteine III., S. 347.

Stadien derselben, kann man nach SÖRENSEN[1]) mit Vorteil eine Bestimmung der im Laufe der Hydrolyse stattfindenden Vermehrung der Karboxylgruppen ausführen. Zu dem Ende hat er eine Methode ausgearbeitet, welche darauf basiert, dass man die Aminogruppen mittelst Formaldehyd in Methylengruppen überführt und darauf die Karboxylgruppen mit $\frac{N}{5}$ Baryumhydroxydlösung (oder in gewissen Fällen mit Alkalilauge) unter Anwendung von Phenolphtalein oder Thymolphtalein als Indikator azidimetrisch bestimmt. Nach dieser Methode können sowohl enzymatische Spaltungsprodukte wie die Produkte der Säurehydrolyse, im letzteren Falle nach Entfärbung mit Silbernitrat, titriert werden.

Titrierung nach Sörensen.

M. SIEGFRIED[2]) hat gefunden, dass Aminosäuren bei Gegenwart von Alkalien oder alkalischen Erden Kohlensäure entionisieren und Salze von dem Typus der Karbaminosalze bilden. Als Beispiel kann das Glykokoll dienen, welches bei Gegenwart von Kalk mit Kohlensäure karbaminoessigsaures Kalzium $\begin{matrix} CH_2 . NHCOO \\ | \qquad\quad | \\ COO \quad - \quad Ca \end{matrix}$ gibt. Bestimmt man auf der einen Seite den Stickstoff und auf der anderen die Menge der gebundenen Kohlensäure, durch Ermittelung des beim Kochen der filtrierten Lösung abgespaltenen Kalziumkarbonates, so zeigt der Quotient $\frac{CO_2}{N}$ wie viele N-Atome auf je 1 Molekül aufgenommene CO_2 fallen. Dieser Quotient ist bei Glykokoll und bei den aliphatischen Aminosäuren überhaupt $= 1$, weil die letzteren quantitativ in Karbaminosäuren übergehen können. Bei der Diaminosäure Arginin, welche 4 Stickstoffatome enthält, ist er dagegen nur $^1/_4$, weil diese Säure nur mit einer Aminogruppe, derjenigen der α-Aminovaleriansäurekette, reagiert.

Karbaminosalze.

Diese Verhältnisse, welche SIEGFRIED mit C. NEUMANN und H. LIEBERMANN weiter verfolgt hat, sind wertvoll zur Feststellung, ob ein Gemenge von Eiweissspaltungsprodukten oder eine Verbindung von solchen vorliegt, indem nämlich der Quotient durch Spaltung einer Peptidbindung vergrössert wird. Da dieser Quotient auch mit fortschreitender Verdauung wächst, haben SIEGFRIED und Mitarbeiter den Verlauf der proteolytischen Spaltung durch Bestimmung dieses Quotienten zu kontrollieren versucht.

II. Zusammengesetzte Proteine (Proteide).

Als zusammengesetzte Proteine oder, mit dem von HOPPE-SEYLER eingeführten Namen, Proteide werden hier Stoffe bezeichnet, welche als organische Spaltungsprodukte einerseits Eiweissstoffe (mit deren Zerfallsprodukten) und andererseits irgendwelche andere, nicht eiweissartige Stoffe, Kohlehydrate, Nukleinsäuren oder Farbstoffe liefern.

Proteide.

[1]) Bioch. Zeitschr. **7**; mit H. JESSEN HANSEN ebenda **7**.

[2]) SIEGFRIED, Zeitschr. f. physiol. Chem. **44** u. **46**; mit NAUMANN ebenda **54**; mit LIEBERMANN ebenda **54**.

Die bisher bekannten Proteide können auf drei Hauptgruppen verteilt werden, nämlich: *Glykoproteide*, *Nukleoproteide* und *Chromoproteide*. Von diesen dürften die letztgenannten (Hämoglobin und Hämozyanin) am passendsten in einem folgenden Kapitel (Kapitel 6 über das Blut) abgehandelt werden. Proteide.

A. Glykoproteide.

Als Glykoproteide[1]) bezeichnet man diejenigen Proteide, welche bei ihrer Zersetzung als nicht eiweissartiges Komponent Kohlehydrate oder Derivate von solchen, aber keine Purinkörper liefern. Die Glykoproteide sind teils phosphorfrei (Muzinsubstanzen, Chondroproteide und Hyalogene), teils phosphorhaltig (Phosphoglykoproteide). Glykoproteide.

Die phosphorfreien Glykoproteide können je nach der Natur des abspaltbaren Kohlehydratpaarlings auf zwei Hauptgruppen verteilt werden, nämlich *Muzinsubstanzen* und *Chondroproteide*. Die ersteren liefern bei hydrolytischer Spaltung einen Aminozucker, welcher, vielleicht bis auf ein paar Ausnahmen[2]), bisher immer als Glukosamin sich erwiesen hat. In den Chondroproteiden ist dagegen der mit Eiweiss verbundene Paarling eine Chondroitinschwefelsäure. Phosphorfreie Glykoproteide.

1. Muzinsubstanzen.

Den einfachen Proteinen gegenüber sind die Muzinsubstanzen ärmer an Stickstoff und in der Regel auch nicht unbedeutend ärmer an Kohlenstoff. Der Kohlehydratomplex, dessen Natur vor allem durch die Untersuchungen von Fr. Müllfr[3]) und seinen Schülern festgestellt worden ist, kommt, wie es scheint, in den Muzinsubstanzen als ein dem Chitosan verwandtes Polysaccharid vor, welches bei hydrolytischer Spaltung Glukosamin (Chitosamin) und, wenigstens in mehreren Fällen, auch Essigsäure gibt. Die Muzinsubstanzen können unter- Muzinsubstanzen.

[1]) Abderhalden (Lehrb. der physiol. Chem. 1906, S. 154) hat vorgeschlagen, den Namen Glykoproteide gänzlich fallen zu lassen und diese Stoffe als einfache Proteine aufzufassen, indem es nicht bewiesen ist, dass die Kohlehydratgruppe dem Proteinkomponenten gegenüber dieselbe Stellung wie z. B. das Hämin oder die Nukleinsäure in dem Hämoglobin- bezw. Nukleoproteidmoleküle einnimmt. Es ist möglich, dass dieser Vorschlag, welcher wohl übrigens nicht auf die ganze Gruppe (auch die chondroitinschwefelsäurehaltigen Proteine), sondern nur auf die Muzingruppe sich bezieht, in der Zukunft als berechtigt sich erweisen wird. Nach der Meinung des Verfassers ist es jedoch richtiger, erst weitere Untersuchungen auf diesem Gebiete abzuwarten, bevor man die bisher allgemein eingebürgerte Nomenklatur und das übliche Einteilungsprinzip der Proteine verlässt.

[2]) Vergl. Schulz u. Ditthorn, Zeitschr. f. physiol. Chem. **29**; A. v. Ekenstein u. J. Blanksma, Chem. Zentralbl. **2** 1907, S. 1001. Wenn beide Kohlehydratpaarlinge gleichzeitig in einem Stoff gefunden werden, liegt wahrscheinlich kein chemisches Individuum, sondern ein Gemenge vor.

[3]) Vergl. Fr. Müller, Zeitschr. f. Biol. **42**, wo man auch die einschlägige Literatur findet, und ferner L. Langstein, Die Bildung von Kohlehydraten aus Eiweiss, Ergebn. der Physiol. **1**, Abt. 1.

einander sehr verschiedenartig sein und dementsprechend unterscheidet man auch zwei Gruppen, die echten Muzine und die Mukoide.

Muzine und Mukoide.

Die echten Muzine sind dadurch charakterisiert, dass ihre natürlichen oder mit einer Spur Alkali dargestellten Lösungen schleimig fadenziehend sind und mit Essigsäure einen, in einem Überschusse der Säure unlöslichen oder jedenfalls sehr schwer löslichen Niederschlag geben. Die Mukoide zeigen entweder diese physikalische Beschaffenheit nicht oder sie haben andere Löslichkeits- und Fällbarkeitsverhältnisse. Wie es Übergangsstufen zwischen verschiedenen Eiweissstoffen gibt, so gibt es auch solche zwischen echten Muzinen und Mukoiden, und eine scharfe Grenze zwischen diesen zwei Gruppen lässt sich nicht ziehen.

Glykoproteidähnliches Eiweiss.

Ebensowenig lässt sich gegenwärtig eine scharfe Grenze zwischen eigentlichen Eiweissstoffen und Muzinen, bezw. Mukoiden ziehen, seitdem man aus mehreren Eiweissstoffen Kohlehydratkomplexe abgespalten hat, und da man aus Eierklar Eiweissstoffe isoliert hat, die mehr oder weniger reichlich Glukosamin liefern können. Die sehr schwankenden Mengen Glukosamin, die man sogar aus dem kristallisierten Ovalbumin in verschiedenen Fällen erhalten hat, machen es jedoch zweifelhaft, ob es sich nicht hier um beigemengte Glykoproteide gehandelt hat. Diese Frage ist jedenfalls einer weiteren Aufklärung bedürftig, bevor man diese Eiweissstoffe als Glykoproteide bezeichnet.

Vorkommen der Muzinsubstanzen.

Echte Muzine werden von den grossen Schleimdrüsen, von gewissen sogenannten Schleimhäuten wie auch von der Haut der Schnecken und anderer Tiere abgesondert. Echtes Muzin kommt auch in dem Nabelstrange vor. Bisweilen, wie bei Schnecken und in der Hülle der Eier von Frosch (Giacosa) und Barsch (Hammarsten)[1]), findet sich eine Muttersubstanz des Muzins, ein Muzinogen, welches von Alkalien in Muzin übergeführt werden kann. Mukoide Substanzen sind dagegen beispielsweise in einigen Zysten, in der Kornea, dem Glaskörper, dem Hühnereiweiss und in gewissen Aszitesflüssigkeiten gefunden worden. Das sogenannte Sehnenmuzin, welches nach Untersuchungen von Levene, Cutter und Gies[2]) Chondroitinschwefelsäure oder eine verwandte Substanz enthält, kann nicht mehr zu den Muzinen, sondern muss wie das Chondromukoid und das Osseomukoid zu den Chondroproteiden gerechnet werden. Da die Muzinfrage noch nicht hinreichend studiert ist, können gegenwärtig keine ganz sicheren Angaben über das Vorkommen der Muzine und der Mukoide gemacht werden, und zwar um so weniger, als unzweifelhaft in gewissen Fällen nicht muzinartige Substanzen als Muzine beschrieben worden sind.

Echte Muzine. Bisher sind nur wenige Muzine in, wie es scheint, reinem, durch die verwendeten Reagenzien nicht verändertem Zustande erhalten worden. Die Elementaranalysen dieser Muzine haben folgende Zahlen gegeben.

[1]) Giacosa, Zeitschr f. physiol. Chem. **7**: Hammarsten, Pflügers Arch. **36** und Skand. Arch. f. Physiol. **17**.

[2]) Levene, Zeitschr. f. physiol. Chem. **31**; Cutter u. Gies, Amer. Journ. of Physiol. **6**.

	C	H	N	S	
Schleimhautmuzin (der Luftwege)	48,26	6,91	10,7	1,4	(Fr. Müller[1])
Submaxillarismuzin	48,84	6,80	12,32	0,84	(Hammarsten[1])
Schneckenmuzin	50,32	6,84	13,65	1,75	(Hammarsten[1])
Synoviamuzin	51,05	6,53	13,01	1,34	(v. Holst[2])

Zusammensetzung.

Aus dem Schleimhautmuzin erhielt Müller 35 p. c. und aus dem Submaxillarismuzin 23,5 p. c. Glukosamin.

Bei der Einwirkung von gespannten Wasserdämpfen soll angeblich aus dem Muzin ein Kohlehydrat, tierisches Gummi (Landwehr), sich abspalten, eine Angabe, die indessen von anderen Forschern wie Hammarsten, Folin und Fr. Müller[3]) nicht bestätigt worden ist. Statt eines stickstofffreien Gummis hat man nämlich immer ein stickstoffhaltiges Kohlehydratderivat erhalten.

Beim Sieden mit verdünnten Mineralsäuren erhält man aus dem Muzin Azidalbuminat und albumoseähnliche Stoffe nebst reduzierender Substanz, die indessen nicht freies Glukosamin ist (Steudel)[4]). Durch Einwirkung von stärkeren Säuren auf Muzine oder Mukoide (Otori)[5]) hat man mehrere Spaltungsprodukte der Eiweissstoffe, wie Leuzin, Tyrosin, Glykokoll, Glutaminsäure, Oxalsäure, Guanidin, Arginin, Lysin und Huminsubstanzen, und ferner Spaltungsprodukte der Kohlehydratgruppe, wie Lävulinsäure, erhalten. Von sehr verdünnten Alkalien, wie von Kalkwasser, werden gewisse Muzine, wie das Submaxillarismuzin, leicht, andere wiederum, wie das sog. Sehnenmuzin, nicht verändert. Lässt man eine stärkere Alkalilauge, wie z. B. von 5 p. c. KOH, einwirken, so erhält man aus dem Submaxillarismuzin Alkalialbuminat, albumose- oder peptonähnliche Stoffe und eine oder mehrere stark reduzierende und sauer reagierende Substanzen.

Spaltungsprodukte.

Bei der peptischen Verdauung entstehen Albumosen und peptonähnliche Stoffe, die noch die Kohlehydratgruppe enthalten. Bei der tryptischen Verdauung werden auch einfachere Spaltungsprodukte wie Leuzin, Tyrosin und Tryptophan gebildet (Posner und Gies)[6]). Das Glukosamin wird, soweit bekannt, nicht durch proteolytische Enzyme, sondern erst bei mehr tiefgreifender Hydrolyse durch Säuren abgespaltet, was gegen die Annahme einer glukosidartigen Bindung der Glukosamingruppe in dem Proteidmoleküle spricht (Neuberg und Milchner)[7]).

Spaltungsprodukte.

In der einen oder anderen Hinsicht können die verschiedenen Muzine etwas verschieden sich verhalten. So sind z. B. Schnecken- und Sputummuzin in verdünnter Salzsäure von 1—2 p. m. unlöslich, während das Muzin der Sub-

Eigenschaften.

[1]) Fr. Müller, Zeitschr. f. Biol. **42**; Hammarsten, Zeitschr. f. physiol. Chem. **12** u. Pflügers Arch. **36**.

[2]) Zeitschr. f. physiol. Chem. **43**.

[3]) Landwehr, Zeitschr. f. physiol. Chem. **8** u. **9**, auch Pflügers Arch. **39** u. **40**; Folin, Zeitschr. f. physiol. Chem. **23**; Fr. Müller, Sitz.-Ber. d. Gesellsch. zur Beförd. d. gesamt. Naturwiss. zu Marburg 1896.

[4]) Zeitschr. f. physiol. Chem. **34**.

[5]) Ebenda **42** u. **43**.

[6]) Amer. Journ. of Physiol. **11**.

[7]) Berlin. klin. Wochenschr. 1904.

maxillarisdrüse und des Nabelstranges darin löslich sind. Das eine Muzin wird von Essigsäure flockig, das andere dagegen als mehr oder weniger faserige, zähe Massen gefällt. Abgesehen hiervon sind sämtlichen Muzinen jedoch gewisse Reaktionen gemeinsam.

In trockenem Zustande stellt das Muzin ein weisses oder gelblich-graues Pulver dar. Feucht dagegen erhält man es als Flöckchen oder gelblich-weisse, zähe Klumpen oder Massen. Die Muzine reagieren sauer. Sie geben die Farbenreaktionen der Eiweissstoffe. In Wasser sind sie nicht löslich, können aber mit Wasser und möglichst wenig Alkali neutral reagierende Lösungen geben. Eine solche Lösung gerinnt beim Sieden nicht; bei Zimmertemperatur gibt sie mit Essigsäure einen im Überschusse des Fällungsmittels fast unlöslichen Niederschlag. Setzt man einer Muzinlösung 5—10 p. c. NaCl zu, so kann sie dann mit Essigsäure vorsichtig angesäuert werden, ohne einen Niederschlag zu geben. Eine solche, angesäuerte Lösung wird von Gerbsäure reichlich gefällt; mit Ferrozyankalium gibt sie keinen Niederschlag, kann aber bei genügender Konzentration davon dickflüssig oder zähe werden. Eine neutrale Lösung von Muzinalkali wird von Alkohol bei Gegenwart von Neutralsalz gefällt; sie gibt auch mit mehreren Metallsalzen Niederschläge. Wird das Muzin mit verdünnter Salzsäure von etwa 2 p. c. im Wasserbade erwärmt, so wird die Flüssigkeit allmählich gelbbraun oder schwarzbraun und reduziert dann Kupferoxydhydrat in alkalischer Flüssigkeit.

Eigenschaften der Muzine.

Das in grösseren Mengen am leichtesten zu erhaltende Muzin, das Submaxillarismuzin, kann auf folgende Weise rein erhalten werden. Das von Formelementen freie, möglichst wenig (von Blutfarbstoff) gefärbte, filtrierte Wasserextrakt der Drüse versetzt man mit so viel Salzsäure von 25 p. c., dass die Flüssigkeit 1,5 p. m. HCl enthält. Bei Zusatz von der Säure wird das Muzin dabei sogleich gefällt, löst sich aber beim Umrühren wieder auf. Wird diese saure Flüssigkeit unmittelbar darauf mit 2—3 Vol. Wasser verdünnt, so scheidet sich das Muzin aus und kann durch neues Auflösen in Säure von 1,5 p. m., Ausfällung mit Wasser und Auswaschen damit gereinigt werden. Auf dieselbe Weise kann man auch das Muzin des Nabelstranges darstellen. Sonst werden die Muzine im allgemeinen durch Ausfällung mit Essigsäure, wiederholtes Auflösen in verdünntem Kalkwasser oder Alkali und Fällung mit Essigsäure dargestellt. Zuletzt werden sie mit Alkohol und Äther behandelt. Für die Darstellung des Sputummuzins war ein viel umständlicheres Verfahren notwendig (Fr. Müller).

Darstellung der Muzine.

Die Ausfällung mit Essigsäure ist, wie Hammarsten[1]) gezeigt hat, zur Darstellung des Submaxillarismuzins nicht geeignet, weil von der Säure eine andere Eiweisssubstanz mit ausgefällt wird, welche bei Anwendung der oben beschriebenen Salzsäuremethode in Lösung bleibt. Posner u. Gies[2]) haben durch besondere Versuche die Fähigkeit der Muzine Eiweiss auszufällen gezeigt und damit die gewöhnliche Methode mit Essigsäurefällung verdächtig gemacht.

Mukoide oder **Muzinoide.** Zu dieser Gruppe muss man bis auf weiteres alle diejenigen phosphorfreien Glykoproteide rechnen, die weder echte Muzine noch Chondroproteide sind, wenn sie auch untereinander ein so ver-

[1]) Zeitsch. f. physiol. Chem. **12.**

[2]) Amer. Journ. of Physiol. **11.**

schiedenartiges Verhalten zeigen, dass man recht wohl mehrere Untergruppen von Mukoiden unterscheiden könnte. Zu den Mukoiden gehören z. B. das Pseudomuzin und das diesem verwandte Kolloid, das Ovomukoid und andere Stoffe, die ihrer Verschiedenartigkeit wegen am besten je für sich gesondert in den betreffenden Kapiteln abgehandelt werden. Mukoide.

Hyalogene. Mit diesem Namen hat KRUKENBERG[1]) eine Menge verschiedenartiger Stoffe bezeichnet, welche durch folgendes charakterisiert sein sollen. Durch Einwirkung von Alkalien sollen sie — unter Abspaltung von Schwefel und etwas Stickstoff — in lösliche, von ihm Hyaline genannte, stickstoffhaltige Produkte sich umsetzen, welche bei weiterer Zersetzung reine Kohlehydrate liefern sollen. Innerhalb dieser Gruppe können also sehr verschiedenartige Substanzen Platz finden. Einige dieser Hyalogene scheinen unzweifelhaft Glykoproteide zu sein. Als solche verhalten sich das Neossin[2]) in den essbaren chinesischen Schwalbennestern, die Membranine[3]) der DESCEMETschen Haut und des Linsenkapsels und das Spirographin[4]) in den Spirographishüllen. Andere dagegen, wie das Hyalin[5]) der Echinococcusblasen, das Onuphin[6]) in den Wohnröhren von Onuphis tubicola, scheinen keine Proteide zu sein. Zu den Hyalogenen können das sogenannte Muzin der Holothurien[7]), das Chondrosin[8]) der Gallertschwämme u. a. gerechnet werden. Da die verschiedenen, von KRUKENBERG als Hyalogene bezeichneten Stoffe sehr verschiedenartig sind, dürfte es von wenig Nutzen sein, sie zu einer besonderen Gruppe zusammen zu führen. Hyalogene.

2. Chondroproteide.

Hierunter versteht man solche Glykoproteide, die als nicht eiweissartigen Komponent eine kohlehydrathaltige Ätherschwefelsäure, die Chondroitinschwefelsäure, liefern. Als Repräsentant dieser Gruppe ist in erster Linie zu nennen das im Knorpel vorkommende Chondromukoid. Zu derselben Gruppe hat man auch gerechnet das unter pathologischen Verhältnissen auftretende Amyloid. Wegen der eiweissfällenden Fähigkeit der Chondroitinschwefelsäure können auch unter Umständen aus dem Harne Verbindungen von dieser Säure mit Eiweiss, die ebenfalls als Chondroproteide aufzufassen sind, ausgefällt werden. Chondroproteide.

Das Chondromukoid, das sog. Sehnenmuzin und das Osseomukoid haben ihr grösstes Interesse als Bestandteile des Knorpels, des Bindegewebes und der Knochen und aus dem Grunde sollen sowohl diese Stoffe wie ihr Spaltungsprodukt, die Chondroitinschwefelsäure, in einem folgenden Kapitel (10) abgehandelt werden. Dagegen dürfte das Amyloid, welches bisher immer mit den Proteinen zusammen beschrieben wurde, hier passend seinen Platz finden. Chondromukoid.

[1]) Verhandl. d. physik.-med. Gesellsch. zu Würzburg 1883 u. Zeitschr. f. Biol. **22**.

[2]) KRUKENBERG, Zeitschr. f. Biol. **22**.

[3]) C. TH. MÖRNER, Zeitschr. f. physiol. Chem. **18**.

[4]) KRUKENBERG, Würzburg, Verhandl. 1883 u. Zeitschr. f. Biol. **22**.

[5]) A. LÜCKE, VIRCHOWs Arch. **19**, vergl. auch KRUKENBERG, Vergleichende physiol. Stud. Reih. 1 u. 2 1881.

[6]) SCHMIEDEBERG, Mitt. aus d. zool. Stat. zu Neapel. **3**. 1882. Zit. nach HOPPE-SEYLER, Handb., 6. Aufl., S. 153.

[7]) HILGER, PFLÜGERs Arch. **3**.

[8]) KRUKENBERG, Zeitschr. f. Biol. **22**.

Amyloid hat VIRCHOW eine unter pathologischen Verhältnissen in inneren Organen, wie Milz, Leber und Nieren als Infiltrationen und auf serösen Membranen als konzentrisch geschichtete Körnchen auftretende Proteinsubstanz genannt. Vielleicht kommt es auch als Bestandteil einiger Prostatasteine vor. Das in der Arterienwandung physiologisch vorkommende Chondroproteid ist allerdings, wie KRAWKOW zeigte, der echten Amyloidsubstanz verwandt, aber, wie NEUBERG [1]) gezeigt hat, mit ihr nicht identisch.

Amyloid.

In der allerletzten Zeit hat O. HANSSEN [2]) das aus den sog „Sagokörnchen" der Amyloidmilz mechanisch isolierte intakte Amyloid untersucht und in demselben keine gepaarte Schwefelsäure nachweisen können. Nach seinen Untersuchungen würde also das wahre Amyloid kein Chondroproteid sein. Auf der anderen Seite hat er die amyloiden Organe (Leber und Milz) bedeutend reicher an abspaltbarer Schwefelsäure als die normalen gefunden, und es ist also nicht ausgeschlossen, dass die Amyloidbildung Hand in Hand mit der Bildung eines Chondroproteids geht. In welcher Beziehung das von HANSSEN untersuchte Amyloid zu einem solchen Chondroproteid und zu der von anderen als Amyloid bezeichneten und untersuchten Substanz steht, muss weiter erforscht werden, und die Frage nach der Natur des sog. Amyloids ist also sehr unklar. Unter solchen Umständen mag bemerkt werden, dass die hier folgenden Angaben fast nur auf die Resultate älterer Untersuchungen sich beziehen.

Amyloid.

Die von KRAWKOW und NEUBERG dargestellten und analysierten Amyloidpräparate hatten ziemlich dieselbe Zusammensetzung: **C** 49,0—50,1, **H** 7—7,2, **N** 14—14,1 und **S** 1,8—2,8 p. c. Das Aortaamyloid von Mensch und Pferd enthielt bezw. **C** 49,6 und 50,5, **H** 7,2, **N** 14,4 und 13,8, **S** 2,3 und 2,5 p c. Das Aortaamyloid unterscheidet sich nach NEUBERG von dem Milz- und Leberamyloid durch eine andersartige Verteilung des Stickstoffes, wie aus der folgenden Zusammenstellung hervorgeht.

Zusammensetzung.

	Monoamino-N.	Diamino-N.	Amid-N.
Leberamyloid	43,2	51,2	4,9
Milzamyloid	30,6	57,0	11,2
Aortaamyloid	54,9	36,0	8,8

Aus dem Leberamyloid erhielt NEUBERG Glykokoll 0,8, Leuzin 22,2, Glutaminsäure 3,8, Tyrosin 4,0, Prolin 3,1, Arginin 13,9 und Lysin 11,6 p. c.

Das Amyloid spaltet sich durch Alkalieinwirkung in Eiweiss und Chondroitinschwefelsäure (vgl. Kap. 10.) und soll dementsprechend nach KRAWKOW eine feste, vielleicht esterartige Verbindung von dieser Säure mit Eiweiss sein. Dieses Eiweiss ist, wie aus den Untersuchungen NEUBERGS hervorgeht, basischer Natur und am meisten den Histonen vergleichbar. Nach ihm ist das Amyloid ein Umwandlungsprodukt des Eiweisses, ebenso wie die Protamine, und der Unterschied zwischen Leber-, Milz- und Aortaamyloid bezeichnet verschiedene Phasen dieser Umwandlung.

Natur des Amyloids.

[1]) KRAWKOW, Arch. f. exp. Path. u. Pharm. **40**, wo man auch die ältere Literatur findet; NEUBERG, Verhandl. d. deutsch. path. Gesellsch. 1904.

[2]) Bioch. Zeitschr. **13**.

Das Amyloid ist eine amorphe, weisse, in Wasser, Alkohol, Äther, verdünnter Salzsäure und Essigsäure unlösliche Substanz. Von konzentrierter Salzsäure oder Alkalilauge wird das Amyloid gelöst und gleichzeitig zersetzt. Beim Sieden mit verdünnter Salzsäure liefert es Schwefelsäure und reduzierende Substanz. Vom Magensafte wird es nach KRAWKOW, in Übereinstimmung mit den meisten älteren Angaben, nicht gelöst. Es wird aber dabei derart verändert, dass es in verdünntem Ammoniak löslich wird, während das genuine, typische Amyloid darin unlöslich ist. Nach NEUBERG wird dagegen das Amyloid (der Leber) sowohl von Pepsin wie von Trypsin verdaut, wenn auch langsamer als Fibrin, und es wird auch bei der Autolyse zerlegt, so dass eine Resorption im Leben wohl denkbar ist. Das von HANSSEN untersuchte Amyloid der Sagomilz zeigte gegen Magensaft das von KRAWKOW angegebene Verhalten, während sowohl das Trypsin wie monatelange Autolyse ohne Einwirkung auf dasselbe war. Das Amyloid gibt die Xanthoproteinsäureraktion und die Reaktionen von MILLON und ADAMKIEWICZ. Eine wichtige Eigenschaft des Amyloids ist sein Verhalten gewissen Farbenreaktionen gegenüber. Es wird also von Jod rotbraun oder schmutzig violett, von Jod und Schwefelsäure violett oder blau, von Jodmethylanilin rot — besonders nach Zusatz von Essigsäure — und von Anilingrün rot gefärbt. Von diesen Farbenreaktionen sind diejenigen mit Anilinfarbstoffen die wichtigsten. Die Reaktion mit Jod tritt weniger konstant auf und ist sehr von der physikalischen Beschaffenheit des Amyloids abhängig. Die Farbenreaktionen hängen angeblich von dem Chondroitinschwefelsäurekomponenten ab, was jedoch mit dem Verhalten des intakten Amyloids der Sagomilz im Widerspruche steht (HANSSEN).

Eigenschaften und Reaktionen.

Die Darstellung des Amyloids geschieht nach MODRZEJEWSKI und KRAWKOW[1]) in folgender Weise. Die fein zerriebene Organmasse wird erst mit Wasser und darauf mit schwacher Ammoniaklösung erschöpft, wobei das Amyloid ungelöst zurückbleibt, während freie oder salzartig gebundene Chondroitinschwefelsäure nebst anderen Substanzen in Lösung geht. Der mit Wasser ausgewaschene Rückstand wird dann mehrere Tage bei 38° C der Pepsinverdauung ausgesetzt. Den Verdauungsrückstand löst man nach dem Auswaschen mit Salzsäure und Wasser in verdünntem Ammoniak, filtriert, fällt mit verdünnter Salzsäure wieder aus, löst nötigenfalls noch einmal in Ammoniak, fällt zum zweiten Male mit Salzsäure, wäscht mit Wasser aus, löst den Niederschlag in Barytwasser, wobei die Nukleine ungelöst zurückbleiben, fällt das Barytfiltrat mit Salzsäure und wäscht dann mit Wasser, Alkohol und Äther aus.

Darstellung des Amyloids.

Phosphoglykoproteide. Diese Gruppe umfasst die phosphorhaltigen Glykoproteide. Diese liefern als Spaltungsprodukte keine Purinbasen (Nukleinbasen). Sie sind also keine Nukleoproteide und dürfen dem entsprechend nicht mit ihnen verwechselt werden. Bei der Pepsinverdauung können sie wie einige Nukleoalbumine ein Pseudonuklein liefern, unterscheiden sich aber von den Nukleoalbuminen dadurch, dass sie beim Sieden mit verdünnter Säure eine reduzierende Substanz geben. Von den Nukleoproteiden, welche ebenfalls reduzierendes Kohlehydrat liefern können, unterscheiden sie sich dadurch, dass sie, wie oben bemerkt, keine Purinbasen liefern.

Phosphoglykoproteide.

Es sind bisher nur zwei phosphorhaltige Glykoproteide bekannt, in erster Linie das in

[1]) MODRZEJEWSKI, Arch. f. exp. Path. u. Pharm. **1**; KRAWKOW l. c.

Ichthulin. Karpfeneiern vorkommende, von WALTER[1]) näher studierte Ichthulin, welches eine Zeitlang als ein Vitellin aufgefasst wurde. Das Ichthulin hat die Zusammensetzung C 53,52; H 7,71; N 15,64; S 0,41; P 0,43; Fe 0,10 p. c. Den Löslichkeitsverhältnissen nach ähnelt es einem Globulin. Aus dem Pseudonuklein des Ichthulins stellte WALTER eine reduzierende Substanz dar, die mit Phenylhydrazin eine gut kristallisierende Verbindung gab.

Helicoproteid. Ein anderes Phosphoglykoproteid ist das von HAMMARSTEN[2]) aus der Eiweissdrüse von Helix Pomatia isolierte Helicoproteid. Es hat die Zusammensetzung C 46,99; H 6,78 N 6,08; S 0,62; P 0,47 p. c. Durch Alkalieinwirkung kann ein gummiähnliches, links drehendes Kohlehydrat, tierisches Sinistrin abgespalten werden. Beim Sieden mit einer Säure liefert es eine rechtsdrehende reduzierende Substanz.

Zu dieser Gruppe gehört wahrscheinlich auch ein von SCHULZ und DITTHORN[3]) in der Eiweissdrüse des Frosches gefundenes Protcid, welches nicht Glukosamin, sondern Galaktosamin gibt.

B. Nukleoproteide.

Mit dem Namen Nukleoproteide bezeichnet man diejenigen zusammengesetzten Proteine, welche als nächste Spaltungsprodukte Eiweiss und Nukleinsäure liefern.

Die Nukleoproteide scheinen in dem Tierkörper weit verbreitet zu sein. Sie kommen hauptsächlich in den Zellkernen, wie es scheint aber auch oft in dem Protoplasma der Zellen vor. Durch den Zerfall der Zellen können sie in die tierischen Flüssigkeiten übergehen und man hat auch Nukleoproteide in dem Blutserum und anderen Flüssigkeiten gefunden.

Die Nukleoproteide können aufgefasst werden als Verbindungen von einem Eiweissstoff mit einer Seitengruppe, welche von KOSSEL als prosthetische Gruppe bezeichnet wird. Diese Seitenkette, welche den Phosphor enthält, kann durch Alkalieinwirkung als Nukleinsäure abgespalten werden. Das Eiweiss kann verschiedener Art sein. Es ist in einigen Fällen Histon, und zu den Nukleoproteiden rechnet man bisweilen auch die Verbindungen zwischen Nukleinsäure und Protaminen. Die Verbindung zwischen Protamin und Nukleinsäure ist jedoch wie es scheint von salzartiger Natur und ganz anderer Art als die Verbindung zwischen Eiweiss und Nukleinsäure in den Nukleoproteiden. Die hier folgenden Angaben über Nukleoproteide beziehen sich auch nicht auf die Nukleoprotamine. Die Nukleoproteide können indessen nicht nur durch Verschiedenheiten der Eiweisskomponenten, sondern auch durch solche der Nukleinsäuren untereinander verschiedenartig sein. Es gibt nämlich verschiedene Nukleinsäuren, von denen einige z. B. eine Pentose, andere dagegen ein Hexakohlehydrat enthalten. Auch bezüglich des Gehaltes an Purin- und Pyrimidinbasen (s. unten) sind die Nukleinsäuren untereinander verschiedenartig.

Nukleoproteide.

Die nativen Nukleoproteide haben einen wechselnden, meistens nicht sehr hohen Gehalt an Phosphor, welcher in den meisten bisher untersuchten Nukleoproteiden zwischen 0,5 und 1,6 p. c. schwankte. Sie enthalten auch regel-

[1]) Zeitschr. f. physiol. Chem. **15**.

[2]) HAMMARSTEN, PFLÜGERS Arch. **36**.

[3]) Zeitschr. f. physiol. Chem. **29**.

mässig Eisen, und bei Oktopoden hat HENZE[1]) ein kupferhaltiges, aber eisenfreies Nukleoproteid mit 0,96 p. c. Kupfer beobachtet. Die Nukleoproteide verhalten sich wie schwache Säuren, die meistens sehr viel Eiweiss im Moleküle enthalten. Sie geben deshalb die gewöhnlichen Eiweissreaktionen und stehen hierdurch in ihrem Verhalten den Eiweissstoffen nahe. Die aus den an Zellkernen reichen Organen dargestellten Nukleoproteide scheinen jedoch durch einen höheren Phosphorgehalt und einen stärker ausgeprägten sauren Charakter ausgezeichnet zu sein. Sämtliche Nukleoproteide sind in Wasser nicht lösliche Stoffe, deren Verbindungen mit Alkali in Wasser löslich sind. Aus einer solchen Lösung kann das Proteid mit Essigsäure ausgefällt werden, und der Niederschlag löst sich nur mehr oder weniger schwer, in gewissen Fällen fast gar nicht, in einem Überschuss der Säure. In sehr verdünnter Salzsäure löst er sich dagegen regelmässig leicht. Hierdurch ähneln sie den Nukleoalbuminen und den Muzinsubstanzen, unterscheiden sich aber von beiden dadurch, dass sie bei der Hydrolyse Purinbasen liefern. Von den Nukleoalbuminen unterscheiden sich die Nukleoproteide nach PLIMMER und SCOTT[2]) dadurch, dass Natronhydratlösung von 1 p. c. aus den Nukleoalbuminen, nicht aber aus den Nukleoproteiden Phosphorsäure abspaltet. Die Nukleoproteide geben die Farbenreaktionen des Eiweisses, sind aber, soweit man sie bisher untersucht hat, nicht links-, sondern rechtsdrehend (GAMGEE und JONES[3]). Eigenschaften der Nukleoproteide.

Die Nukleoproteide werden leicht denaturiert. Die in Wasser lösliche Alkaliverbindung erfährt beim Erhitzen ihrer möglichst neutralen Lösung eine Zersetzung, wobei geronnenes Eiweiss sich ausscheidet und ein phosphorreicheres, eiweissärmeres Proteid von stärker saurem Charakter in Lösung bleibt. Auch durch Einwirkung von schwachen Säuren und von Magensaft findet ein ähnlicher Abbau statt, wobei das abgespaltene Eiweiss gelöst wird, während das phosphorreichere Nukleoproteid als sogenanntes Nuklein (MIESCHER, HOPPE-SEYLER[4]) oder „echtes Nuklein“ ungelöst zurückbleibt. Da das echte Nuklein wahrscheinlich nichts anderes als ein teilweise abgebautes, eiweissärmeres Nukleoproteid von je nach der Stärke des Eingriffes wechselnder Zusammensetzung ist, so scheint der Name Nuklein als Bezeichnung hierfür eigentlich überflüssig zu sein. Auf der anderen Seite hat aber das Nuklein andere Eigenschaften als die Nukleoproteide, und da es zu den letzteren in derselben Beziehung wie das Pseudonuklein zu den Nukleoalbuminen steht, mögen sowohl die Nukleine wie die Pseudo- oder Paranukleine hier eine kurze Erwähnung finden. Abbau. Nukleinbildung.

Nukleine oder echte Nukleine entstehen, wie oben gesagt, bei der peptischen Verdauung oder bei schwacher Säurebehandlung der Nukleoproteide. Hierbei ist indessen zu beachten, dass die Nukleine der Wirkung des Magensaftes

[1]) Zeitschr. f. physiol. Chem. **55**.
[2]) R. A. PLIMMER u. F. H. SCOTT, Zit. nach Bioch. Zentralbl. **8**, S. 109.
[3]) HOFMEISTERS Beiträge **4**.
[4]) HOPPE-SEYLER, Med. chem. Unters. S. 452.

nicht ganz widerstehen, und ferner, dass wenigstens ein Nukleoproteid, nämlich eines aus der Pankreasdrüse, fast ohne Nukleinrest vom Magensafte gelöst werden kann (Umber, Milroy[1]). Die Nukleine sind reich an Phosphor, gegen 5 p. c. und darüber. Nach Liebermann[2]) kann man aus echtem Nuklein (Hefenuklein) Metaphosphorsäure abspalten. Durch Alkalilauge werden die Nukleine in Eiweiss und Nukleinsäure zerlegt, und wie es verschiedene Nukleinsäuren gibt, so gibt es auch verschiedene Nukleine. Umgekehrt kann man mit Nukleinsäure Eiweissstoffe in saurer Lösung fällen, und in dieser Weise sind namentlich von Milroy Verbindungen von Nukleinsäure mit Eiweiss dargestellt worden, die den echten Nukleinen in gewissen Hinsichten recht ähnlich sind. Alle Nukleine geben beim Sieden mit verdünnten Säuren Purinbasen (sogenannte Nukleinbasen). Die Nukleine enthalten Eisen in verhältnismässig reichlicher Menge. Sie verhalten sich wie ziemlich starke Säuren.

Echte Nukleine.

Die Nukleine sind farblos, amorph, unlöslich oder nur sehr wenig löslich in Wasser. In Alkohol und Äther sind sie unlöslich. Von verdünnten Alkalien werden einige leichter und andere schwerer gelöst. Die Nukleine geben die Biuretprobe und die Millonsche Reaktion. Sie zeigen eine grosse Affinität zu vielen Farbstoffen, besonders basischen, und nehmen solche aus wässeriger oder schwach alkoholischer Lösung begierig auf. Beim Verbrennen liefern sie eine schwer verbrennliche, sauer reagierende Kohle, welche Metaphosphorsäure enthält. Beim Schmelzen mit Salpeter und Soda geben sie Alkaliphosphat.

Eigenschaften.

Zur Darstellung des Nukleins aus Zellen oder Geweben entfernt man zuerst die Hauptmasse des Eiweisses durch künstliche Verdauung mit Pepsinchlorwasserstoffsäure, laugt den Rückstand mit sehr verdünntem Ammoniak aus, filtriert und fällt mit Salzsäure. Der Niederschlag wird wieder mit Magensaft verdaut, ausgewaschen und durch abwechselndes Lösen in äusserst schwach alkalihaltigem Wasser und Fällen mit einer Säure, Auswaschen mit Wasser und Alkohol-Ätherbehandlung gereinigt. Einfacher ist es, das Nuklein durch Verdauung von einem Nukleoproteide darzustellen. Zum Nachweis von Nuklein wird ebenfalls die geschilderte Methode benutzt und das Produkt zuletzt, nach Schmelzen mit Salpeter und Soda, auf einen Gehalt an Phosphor geprüft. Dabei müssen selbstverständlich zuerst mit resp. Säure, Alkohol und Äther Phosphate und Phosphatide entfernt werden. Hierbei hat man übrigens sich besonders zu erinnern, wie ausserordentlich schwierig es nach Liebermann[3]) ist, das Lezithin (die Phosphatide) mit Alkohol-Äther zu entfernen. Eine exakte Methode zur quantitativen Bestimmung des Nukleins in den Organen gibt es zurzeit nicht.

Darstellung und Nachweis der Nukleine.

Pseudonukleine oder Paranukleine. Diese Stoffe erhält man (vergl. S. 103) als unlöslichen Rückstand bei der Verdauung von gewissen Nukleoalbuminen oder Phosphoglykoproteiden mit Pepsinchlorwasserstoffsäure, wobei man indessen nicht übersehen darf, dass das Pseudonuklein bei zu hohem Säuregehalt und zu energischer Pepsinverdauung allmählich gelöst werden kann.

[1]) Umber, Zeitschr. f. klin. Med. **43**; Milroy, Zeitschr. f. physiol. Chem. **22**.

[2]) Pflügers Arch. **47**.

[3]) Pflügers Arch. **47**.

Dementsprechend kann man auch, wenn man die Relation zwischen dem Säuregrade und der Substanzmenge nicht passend wählt, die Entstehung eines Pseudonukleins bei der Verdauung gewisser Nukleoalbumine vollständig übersehen. Die Pseudonukleine enthalten Phosphor, welcher, wie LIEBERMANN[1]) gezeigt hat, durch Mineralsäuren als Metaphosphorsäure abgespalten werden kann. Para- oder Pseudonukleine.

Die Pseudonukleine sind amorphe, in Wasser, Alkohol und Äther unlösliche Stoffe, die von verdünnten Alkalien und Barythydratlösung leicht gelöst werden. Von Baryumhydratlösung werden sie unter Abspaltung von Phosphorsäure leicht zersetzt und unterscheiden sich nach GIERTZ[2]) hierdurch von den echten Nukleinen, welche von Baryt weder gelöst noch zersetzt werden. In sehr verdünnten Säuren sind sie nicht löslich und können dementsprechend aus ihren Lösungen in schwachem Alkali durch Ansäuern ausgefällt werden. Sie geben starke Eiweissreaktionen aber keine Purinbasen. Eigenschaften.

Zur Darstellung eines Pseudonukleins löst man die fragliche Muttersubstanz in Salzsäure von 1—2 p. m., filtriert wenn nötig, setzt Pepsinlösung hinzu und lässt gegen 24 Stunden bei Körpertemperatur stehen. Den Niederschlag filtriert man ab, wäscht mit Wasser aus und reinigt ihn durch abwechselndes Auflösen in äusserst schwach alkalihaltigem Wasser und Ausfällen mit Säure.

Plastin. Aus den Zellkernen gewisser Pflanzen hat man nach Auslösung des Nukleins mit verdünnter Sodalösung einen, durch seine Schwerlöslichkeit gekennzeichneten Rest erhalten. Den Stoff, welcher diesen Rest bildet, hat man Plastin genannt. Dieser Stoff, aus welchem angeblich auch das Spongioplasma des Zellenleibes und das Kernkörperchen bestehen sollen, ist seiner Natur nach unbekannt, wird aber von einigen als eine schwerlösliche Nukleinmodifikation betrachtet. Plastin.

Abbauprodukte der Nukleoproteide.

1. Die Nukleinsäuren.

Alle Nukleinsäuren sind reich an Phosphor und liefern als Spaltungsprodukte Phosphorsäure, Purinbasen und ein Kohlehydrat oder Kohlehydratderivat. Einige enthalten auch Pyrimidinbasen. Hinsichtlich des Vorkommens von verschiedenen Purinbasen sind nicht nur die Nukleinsäuren untereinander verschiedenartig, sondern die Angaben hierüber sind auch etwas streitig. Das letztere dürfte wohl wesentlich daher rühren, dass, wie man nunmehr weiss, die zwei Purinbasen Xanthin und Hypoxanthin sekundär aus Guanin, bezw. Adenin entstehen können. Die Angaben über das Vorkommen von mehr als zwei Purinbasen in einer Nukleinsäure sind demgemäss einer Nachprüfung bedürftig; und sicher ist es jedenfalls, dass die am eingehendsten studierten Nukleinsäuren, die Thymusnukleinsäuren und die ihnen nahestehenden oder mit ihnen vielleicht identischen Säuren aus Lachsmilch (Salmonukleinsäure), aus Sperma von Hering und Quappe und aus Pankreas nicht mehr als zwei Purinbasen, nämlich Guanin und Adenin, enthalten. Nukleinsäuren und Purinbasen.

[1]) Ber. d. d. chem. Gesellsch. **21** und Zentralbl. f. d. med. Wiss. 1889.
[2]) Zeitschr. f. physiol. Chem. **28**.

Die Guanylsäure und die Inosinsäure enthalten nur je eine Purinbase, nämlich Guanin, bezw. Hypoxanthin. Diese am einfachsten gebauten Nukleinsäuren enthalten auch keine Pyrimidinbasen, welche sonst in allen bisher genauer untersuchten Nukleinsäuren gefunden worden sind. Auch bezüglich der Pyrimidinbasen verhalten sich indessen nicht alle Nukleinsäuren gleich. Während man aus ihnen regelmässig Thymin, Zytosin und Urazil, welch letzteres indessen sekundär aus dem Zytosin entstehen könnte, erhalten hat, liefert eine pflanzliche Nukleinsäure, die Tritikonukleinsäure, nach den übereinstimmenden Befunden von Wheeler und Johnson[1]) und Osborne und Heyl[2]) nur Zytosin und Urazil aber kein Thymin. Levene und J. A. Mandel[3]) fanden ebenfalls in einer von ihnen untersuchten Nukleinsäure aus den Eiern des Schellfisches Zytosin und Urazil aber kein Thymin.

Nukleinsäuren und Pyrimidinbasen.

Als Kohlehydratgruppe hat man in der Guanylsäure, der Inosinsäure und den pfanzlichen Nukleinsäuren (Hefe- und Tritikonukleinsäure) Pentose, in der Hefenukleinsäure angeblich auch Hexose, gefunden. In den übrigen tierischen Thymonukleinsäuren ist sie dagegen, wie die Untersuchungen von Steudel[4]) gezeigt haben, ein Hexakohlehydrat. Je nach der Art des Kohlehydratkomplexes kann man also zwischen zwei verschiedenen Gruppen von Nukleinsäuren unterscheiden.

Kohlehydratgruppen.

Ein anderer Unterschied liegt, wie aus dem obigen hervorgeht, in der Anzahl und der Art der Purin- und Pyrimidinbasen in den Nukleinsäuren. Je nach der Anzahl dieser Basen kann man zwischen einfachen Nukleinsäuren mit nur je einer Base und zusammengesetzten mit mehreren Basen unterscheiden. Levene und Mandel[5]) nennen die ersteren Nukleotide oder Mononukleotide, die letzteren Polynukleotide. Da man aber als „Nukleotin", bezw. „Nukleotinsäure" (vergl. unten) nur solche Abbauprodukte der Nukleinsäuren bezeichnet hat, welche keine Purin- sondern nur Pyrimidinbasen enthalten, so dürfte es nicht angemessen sein, solche Stoffe wie die Guanyl- und die Inosinsäure, welche nur je eine Purinbase aber keine Pyrimidinbase enthalten, als Nukleotide zu bezeichnen. Bevor man die Natur der Nukleinsäuren vollständig aufgeklärt hat, wäre es besser, zwischen Mono- und Polynukleinsäuren oder vielleicht am besten nur zwischen einfachen und zusammengesetzten Nukleinsäuren zu unterscheiden. Hierbei ist übrigens zu beachten, dass man die zusammengesetzten Nukleinsäuren nicht aus isolierten Proteiden, sondern meistens aus Organen, also vielleicht aus Gemengen von mehreren Nukleoproteiden, dargestellt hat, und dass man folglich nicht wissen kann, ob diese Säuren chemische Individuen oder nur Gemenge von einander nahestehenden, einfacheren Nukleinsäuren sind. Auf der anderen Seite wäre es auch möglich, dass die einfachen Nukleinsäuren durch

Einfache und zusammengesetzte Nukleinsäuren.

[1]) Amer. chem. Journ. **29**.
[2]) Amer. Journ. of Physiol. **21**.
[3]) Zeitschr. f. physiol. Chem. **49**.
[4]) Zeitschr. f. physiol. Chem. Bd. **50**, **52**, **53**, **55**, **56**.
[5]) Ber. d. d. chem. Gesellsch. **41**.

Spaltung aus mehr zusammengesetzten hervorgegangen wären. Für die Guanylsäure trifft jedoch eine solche Annahme nicht zu, denn ihr Mutterproteid enthält nur eine Base, das Guanin.

In den empirischen Formeln der verschiedenen Nukleinsäuren nimmt man allgemein 4 Atome Phosphor an. Die Relation zwischen Phosphor und Stickstoff ist in der Thymus- und der Salmonukleinsäure nach Schmiedeberg wie 4:14, nach Steudel dagegen wie 4:15. In der Tritikonukleinsäure fanden Osborne und Harris die Relation 4:16, und in der Guanylsäure hat Bang [1]) das Verhältnis 4:20 gefunden. Phosphor und Stickstoff.

Die Nukleinsäuren sind amorph, weiss, von saurer Reaktion. In ammoniakalischem oder alkalihaltigem Wasser sind sie leicht löslich. Sie lösen sich auch in konzentrierter Essigsäure und bilden mit Kupferchlorid und Salzen der Schwermetalle überhaupt unlösliche Salze, die meisten auch unlösliche, basische Salze mit Erdalkalien. Die β-Guanylsäure ist sehr schwer löslich in kaltem Wasser und ziemlich leicht löslich in siedenden, aus dem sie beim Erkalten sich wieder ausscheidet. Aus der Alkaliverbindung wird die Guanylsäure durch überschüssige Essigsäure leicht gefällt. Die Nukleinsäuren werden sonst aus solcher Verbindung nicht durch überschüssige Essigsäure, wohl aber durch einen geringen Überschuss von Salzsäure, besonders bei Gegenwart von Alkohol, niedergeschlagen. In saurer Lösung geben die genannten Säuren mit Eiweissstoffen Niederschläge, die man als Nukleine aufgefasst hat. Das Verhalten der Guanylsäure in dieser Hinsicht hat man infolge ihrer Schwerlöslichkeit in verdünnten Säuren noch nicht hinreichend prüfen können. Alle Nukleinsäuren sind unlöslich in Alkohol und Äther. Sie geben weder die Biuretprobe noch die Millonsche Reaktion. Die Nukleinsäuren sind optisch aktiv, und zwar mit Ausnahme der Inosinsäure rechtsdrehend (Gamgee und Jones [2]). Eigenschaften der Nukleinsäuren.

Von proteolytischen Enzymen, wie Pepsin und Trypsin, werden die Nukleoproteide mehr oder weniger tiefgehend zersetzt; die Nukleinsäuren scheinen jedoch hierbei nicht bis zur Abspaltung von Phosphorsäure und Purinbasen abgebaut zu werden. Ein solcher Abbau kann dagegen, wenn auch langsam, durch Erepsin (Nakayama) oder andere, demselben nahestehende Enzyme, die man auch Nukleasen (Iwanoff, Fr. Sachs) genannt hat, bewirkt werden. Auch Mikroorganismen können die Nukleinsäuren mehr oder weniger tiefgehend zersetzen [3]) Schittenhelm und Schröter). Zersetzung durch Enzyme.

Die tierischen Nukleinsäuren, mit Ausnahme von Guanyl- und Inosinsäure, stehen einander jedenfalls sehr nahe, wenn sie nicht sogar identisch sind.

---

[1]) Schmiedeberg, Arch. f. exp. Path. u. Pharm. Bd. **37**, **43**, **57**; Steudel, Zeitschr. f. physiol. Chem. **49**, **53**, S. 14; Osborne u. Harris ebenda **36**; Bang ebenda **26** u. **31** und Hofmeisters Beiträge **5** und Bioch. Zentralbl. **1**, S. 295.

[2]) Proc. Roy. Soc. **72**.

[3]) Nakayama, Zeitschr. f. physiol. Chem. **41**; Iwanoff ebenda **39**; Fritz Sachs, Ist die Nuklease mit dem Trypsin identisch? Inaug.-Dissert. Heidelberg 1905; Schittenhelm u. Schröter, Zeitschr. f. physiol. Chem. **41**.

Als Spaltungsprodukte liefern sie alle Thymin; und da ferner ihre am meisten studierten Repräsentanten die Nukleinsäuren der Thymusdrüse (Thymusnukleinsäuren) sind, dürfte man sie bis auf weiteres als eine Gruppe unter dem gemeinsamen Namen Thymonukleinsäuren abhandeln können.

Thymonukleinsäuren.

Thymonukleinsäuren. Die wichtigsten Untersuchungen über die Nukleinsäuren rühren von KOSSEL und seinen Mitarbeitern, von MIESCHER, SCHMIEDEBERG, STEUDEL und LEVENE (mit MANDEL) her[1]). Aus der Thymusdrüse hat A. NEUMANN zwei Nukleinsäuren, a- und b-Thymusnukleinsäure isoliert. Die a-Säure ist schwerlöslicher und gibt ein bei genügender Konzentration gelatinierendes Na-Salz und ein Baryumsalz, welches durch Baryumazetat in Substanz ausgefällt werden kann (KOSTYTSCHEW). Das Baryumsalz der b-Säure wird von dem Azetate nicht ausgefüllt. Die a-Säure wird von SCHMIEDEBERG[2]) als anhydrische und die b-Säure als hydratische bezeichnet und die erstere kann durch Erhitzen in die letztere umgewandelt werden. Diese Umwandlung soll nach KOSTYTSCHEW mit einer Zersetzung verbunden sein, indem nach ihm hierbei $^2/_3$ der Purinbasen abgespalten werden.

Die Thymusnukleinsäure soll nach SCHMIEDEBERG mit der Salmonukleinsäure (aus Lachsmilch) und nach STEUDEL wahrscheinlich mit der Säure aus Heringsmilch identisch sein. Andere, dieser Nukleinsäure jedenfalls sehr nahe verwandte Säuren sind aus Sperma von Quappe (ALSBERG), Stör (NOLL) und Seeigel (MATHEWS), aus Stierhoden, Gehirn, Milz (LEVENE), Pankreas (LEVENE, von FÜRTH und JERUSALEM, STEUDEL[3]) und anderen Organen dargestellt worden.

Formel der Thymonukleinsäuren.

Über die Formel der am genauesten studierten Thymonukleinsäuren (aus Thymus, Herings- und Lachsmilch) ist man nicht ganz einig. Nach den zahlreichen Analysen von SCHMIEDEBERG und Mitarbeitern kommen auf je 4 Atome Phosphor 14 Atome Stickstoff. Das Verhalten von C:P war = 40:4 und das Verhältnis C:N in 12 von 15 analysierten Präparaten = 40:14 und nur in 3 nahe 40:15. Aus diesen Gründen gibt SCHMIEDEBERG der Säure die Formel $C_{40}H_{56}N_{14}O_{16}.2P_2O_5$. Nach STEUDEL kommen auf 4 Atome Phosphor 15 Atome

[1]) Die Arbeiten von KOSSEL und seinen Schülern über Nukleinsäure findet man in: Arch. f. (Anat. u.) Physiol. 1892, 1893 u. 1894; Sitz.-Ber. d. Berl. Akad. d. Wiss. **18**, 1894. Zentralbl. f. d. med. Wiss. 1893; Ber. d. d. chem. Gesellsch. **26** u. **27**; Zeitschr. f. physiol. Chem. **22** u. **38**; vergl. ferner: NEUMANN, Arch. f. (Anat. u.) Physiol. 1898 u. 1899 Suppl.; MIESCHER, HOPPE-SEYLERS Med. chem. Unters. S. 441 und. Arch. f. exp. Path. u. Pharm. **37**; SCHMIEDEBERG ebenda **37**, **43** u. **57**; ALTMANN, Arch. f. (Anat. u.) Physiol. 1889; ASCOLI, Zeitschr. f. physiol. Chem. **28** u. **31**; LEVENE ebenda **32**, **37**, **38** u. **39**, **43**, **45**; LEVENE u. MANDEL ebenda **46**, **47**, **49**, **50**; INOUYE u. KOTAKE ebenda **46**; STEUDEL ebenda **42**, **43** u. **46**, **49**, **50**, **52**, **53**, **55**, **56**.

[2]) NEUMANN, Arch. f. (Anat. u.) Physiol. 1898 u. 1899 Supplb.; KOSTYTSCHEW, Zeitschr. f. physiol. Chem. **39**; SCHMIEDEBERG l. c.

[3]) ALSBERG, Arch. f. exp. Path. u. Pharm. **51**; NOLL, Zeitschr. f. physiol. Chem. **25**; MATHEWS ebenda **23**; v. FÜRTH u. JERUSALEM, HOFMEISTERS Beiträge **10** u. **11**; STEUDEL, Zeitschr f. physiol. Chem. **53**. Siehe im übrigen Fussnote 1.

Stickstoff, und er hat ferner, zugunsten seiner Ansicht von der Natur der Thymonukleinsäuren, die berechnete Formel $C_{43}H_{57}N_{15}O_2 . 2P_2O_5$ angenommen. Die durch Elementaranalyse gefundenen Zahlen gestatten keine Entscheidung zwischen diesen Formeln.

Bei der Zersetzung der Nukleinsäuren werden in erster Linie die Purinbasen mehr oder weniger vollständig abgespalten, und dementsprechend hat man auch etwas verschiedenartige Zwischenprodukte erhalten. Ein solches, welches nur die Hälfte der Purinbasen enthalten soll, ist das von ALSBERG „Heminukleinsäure" genannte Produkt und ein anderes ist die schon beim Erhitzen der freien Säure in Wasser unter Abspaltung von Guanin, Adenin und Zytosin entstehende Thyminsäure, welche ein in Wasser lösliches Baryumsalz von der Formel $C_{16}H_{23}N_3P_2O_{12} . Ba$ gibt (KOSSEL und NEUMANN[1]). Abbauprodukte.

Durch mehr tiefgreifende Spaltung konnte ALSBERG ein phosphorfreies Produkt, das Nukleotin, $C_{30}H_{42}N_4O_{13}$, isolieren, welches keine Purinbasen enthält und nach SCHMIEDEBERG die Grundsubstanz der Nukleinsäure sein soll. Auf der anderen Seite kann man, wie STEUDEL gezeigt hat, durch Einwirkung von starker Salpetersäure Produkte erhalten, welche noch fast sämtliche Phosphorsäure in organischer Bindung mit dem Kohlehydratkomplexe enthalten. Ein solches, Phosphorsäure und Kohlehydrat enthaltendes Spaltungsprodukt von besonderem Interesse, indem es ausserdem auch Thymin enthält, haben LEVENE und MANDEL durch Säurespaltung aus Thymusnukleinsäure dargestellt und Glykophosphothyminsäure genannt. Die Beziehung dieser Substanz zu der Thyminsäure ist nicht untersucht worden. Abbauprodukte.

Als Produkte der Oxydation mit Kalziumpermanganat erhielten KUTSCHER und SEEMANN Guanidin und Harnstoff, aber keine Harnsäure. KUTSCHER und SCHENCK[2]) erhielten, ausser Guanidin und Harnstoff, Adenin, Oxalsäure, Essigsäure, eine Säure unbekannter Formel und eine, von ihnen Martamsäure genannte Säure. Die letztere, deren Formel $C_5H_8N_6O_5$ oder $C_4H_{10}N_6O_5$ ist, gibt ein in Ammoniak oder Salpetersäure lösliches, in Drusen von Blättchen kristallisierendes Silbersalz. Die kristallisierende, in Äther lösliche, bei 150° sublimierende Säure gibt weder die Murexidprobe noch die WEIDELsche Reaktion. Oxydationsprodukte.

Über die Konstitution der Thymonukleinsäuren ist man also nicht einig. Nach SCHMIEDEBERG soll die Säure eine Verbindung von Phosphorsäure mit dem obengenannten Nukleotin, eine Nukleotinphosphorsäure sein, mit welcher die Purinbasen in irgend einer Weise zu Nukleinsäure verbunden sind. STEUDEL dagegen betrachtet sie als eine Tetrametaphosphorsäure, die, jedem Phosphoratom entsprechend, eine Kohlehydratgruppe (ein Hexakohlehydrat) und ferner eines der 4 stickstoffhaltigen Spaltungsprodukte Guanin, Adenin, Zytosin und Thymin enthält. Diese Ansicht ist unzweifelhaft sehr zusagend; und wenn die Angabe von LEVENE und MANDEL über die Entstehung einer Glykophosphothyminsäure als Spaltungsprodukt der Thymusnukleinsäure durch fortgesetzte Untersuchungen erhärtet wird, findet die STEUDELsche Ansicht hierin eine Stütze. Konstitution der Thymonukleinsäuren.

[1]) ALSBERG l. c.; KOSSEL u. NEUMANN, Zeitschr. f. physiol. Chem. **22**.

[2]) KUTSCHER u. SCHENK, Zeitschr. f. physiol. Chem. **44**; KUTSCHER u. SEEMANN, Ber. d. d. Gesellsch. **36** u. Zentralbl. f. Physiol. **17**.

Levene und Mandel nehmen die Existenz von anderen solchen „Mononukleotiden", nämlich Glykophosphoadenin-, Zytosin- und Guaninsäure an, welche mit einander zu einer zusammengesetzten Nukleinsäure „Polynukleotid" sich vereinigen können, eine Ansicht, die wohl mit der von Steudel auf eins hinausläuft. Die Frage, ob die zusammengesetzten, bisweilen als „echte" bezeichneten Nukleinsäuren chemische Individuen oder nur Gemenge von verwandten, einfacheren Nukleinsäuren sind, hat durch diese Untersuchungen von Levene und Steudel an Interesse gewonnen.

Guanylsäure. Diese Säure, welche zuerst von Bang aus dem Pankreas dargestellt wurde und nach ihm die Zusammensetzung $C_{44}H_{66}N_{20}P_4O_{34}$ hat, ist später von W. Jones und Rowntree in der Milz und von Levene und Mandel[1]) in der Leber gefunden worden. Als unzweifelhafte Spaltungsprodukte liefert sie Guanin, Pentose (l-Xylose nach Neuberg) und Phosphorsäure, wogegen das Vorkommen von Glyzerin unter den Spaltungsprodukten nicht sicher erwiesen ist und von einigen Forschern entschieden in Abrede gestellt wird[2]). Die von Bang zuerst beschriebene Säure, die β-Säure, soll aus einer anderen Säure, der α-Guanylsäure, unter Abspaltung von 1 Molekül Pentose entstehen, und in der α-Guanylsäure sollen auf je 1 Molekül Phosphorsäure 1 Molekül Pentose und 1 Molekül Guanin kommen. Entsprechend der Abspaltung von Pentose bei ihrer Entstehung ist die β-Säure etwas reicher an Phosphor und Stickstoff als die α-Säure, nämlich 7,64, bezw. 18,21 p. c. gegen 6,65, bezw. 15,38 p. c. in der α-Säure. Die letztere ist zum Unterschied von der β-Säure leicht löslich auch in kaltem Wasser.

Guanylsäuren.

Adenylsäure.

In der Thymusdrüse soll nach Bang[3]) auch eine einfache Nukleinsäure, nämlich eine Adenylsäure vorkommen; es liegen jedoch hierüber noch keine mehr eingehenden Untersuchungen vor.

Inosinsäure, $C_{10}H_{13}N_4PO_8$, ist eine zuerst von Liebig aus dem Fleische einiger Tiere isolierte und dann von Haiser[4]) weiter studierte, namentlich aus dem Fleischextrakte erhältliche Säure, die auf Grund der Untersuchungen von Neuberg und Brahn und von Fr. Bauer eine einfache Nukleinsäure zu sein scheint[5]). Als Hydrolyseprodukte liefert sie Phosphorsäure, Hypoxanthin und Pentose nach dem Schema $C_{10}H_{13}N_4PO_8 + 2H_2O = H_3PO_4 + C_5H_4N_4O + C_5H_{10}O_5$. Die Pentose ist, wie Neuberg und Brahn gezeigt haben, l-Xylose.

Inosinsäure.

Die Säure ist amorph und in salzsäurehaltiger Lösung lävogyr: $(\alpha)\,D =$

[1]) Bang, Zeitschr. f. physiol Chem. **26**; mit Raaschou, Hofmeisters Beiträge **4**; Jones u. Rowntree, Journ. of biol. Chem. **4**; Levene u. Mandel, Bioch. Zeitschr. **10**.

[2]) v. Fürth u. Jerusalem, Hofmeisters Beiträge **10** u. **11**; Steudel, Zeitschr. f. physiol. Chem. **53**. Vergl. auch Bang, Hofmeisters Beiträge **11**.

[3]) Hofmeisters Beiträge **5**.

[4]) Liebig, Annal. d. Chem. u. Pharm. **62**; F. Haiser, Monatsh. f. Chem. **16**.

[5]) Neuberg u. Brahn, Bioch. Zeitschr. **5** und Ber. d. d. chem. Gesellsch. **41**, S. 3376; Fr. Bauer, Hofmeisters Beiträge **10**. Eine etwas abweichende Ansicht über die Natur der Inosinsäure findet man bei Levene u. W. A. Jacobs, Ber. d. d. chem. Gesellsch. **41**, S. 2703.

— 18,5°. Sie gibt kristallisierende Salze, unter denen das in Wasser schwerlösliche Baryumsalz besonders zu nennen ist.

Die zwei Thymusnukleinsäuren erhält man nach NEUMANN aus der in essigsäurehaltigem Wasser gekochten und darauf zerschnittenen Drüse durch Sieden mit alkalihaltigem Wasser von etwa 3 p. c. Natriumhydroxyd ($^1/_2$ Stunde für Säure a und 2 Stunden für Säure b) unter Zusatz von Natriumazetat. Nach der Neutralisation mit Essigsäure, Filtration und Konzentration wird mit Alkohol gefällt. Aus den hierbei ausgefällten Natriumsalzen der Nukleinsäuren werden die freien Säuren mit salzsäurehaltigem Alkohol gefällt. Zur Trennung der beiden Säuren benützt KOSTYTSCHEW das verschiedene Verhalten der Baryumsalze beim Sättigen ihrer Lösung mit Baryumazetat (s. oben). LEVENE hat ein von dem NEUMANNschen etwas abweichendes Verfahren angegeben und er entfernt das Eiweiss mit Pikrinsäure. SCHMIEDEBERG, welcher (zum Teil mit HERLANT) schon früher genaue Methoden zur Darstellung der Nukleinsäuren als Kupferverbindungen ausgearbeitet hatte, hat neulich [1]) sehr genaue und detaillierte Vorschriften zur Darstellung der Nukleinsäuren gegeben. Bezüglich der näheren Angaben muss jedoch auf die Originalarbeiten der zitierten Verfasser hingewiesen werden.

Darstellung der Thymonukleinsäuren.

Die Darstellung der Guanylsäure geschieht nach BANG und RAASCHOU [2]) am vorteilhaftesten nach dem folgenden Prinzipe. Nach Einwirkung auf das Pankreas von 1 prozentiger Natronlauge bei Zimmertemperatur während 24 Stunden wird durch Erwärmen gelöst, mit Essigsäure neutralisiert und schwach angesäuert, filtriert, mit Ammoniak schwach alkalisch gemacht, stark konzentriert und noch heiss mit Alkohol gefällt. Die Albumosen bleiben hierbei in Lösung und die gefällte Guanylsäure (α-Säure) wird durch wiederholtes Lösen in Wasser und Ausfällen mit Alkohol gereinigt.

Darstellung der Guanylsäure.

Bezüglich der Darstellung der Inosinsäure vergl. man die in den Fussnoten zitierten Arbeiten von HAISER und von NEUBERG und BRAHN [3]).

Pflanzliche Nukleinsäuren. Die am genauesten bekannten unter ihnen sind die Hefenukleinsäure und die von OSBORNE und HARRIS aus dem Weizenembryo isolierte Tritikonukleinsäure $C_{41}H_{61}N_{16}P_4O_{31}$, welche nach den genannten Forschern mit der Hefenukleinsäure identisch sein soll. Von der letzteren wie von den Thymonukleinsäuren unterscheidet sich jedoch die Tritikonukleinsäure unter anderem dadurch, dass sie kein Thymin enthält. Die Tritikonukleinsäure, welche rechtsdrehend ist, liefert nach WHEELER und JOHNSON, OSBORNE und HEYL [4]) als Spaltungsprodukte Adenin, Guanin, Zytosin und Urazil. Da das letztere aus dem Zytosin entstehen könnte, dürfte nur das präformierte Vorkommen der drei erstgenannten Basen gesichert sein. Eine Säure mit Adenin, Guanin und 2 Molekülen Zytosin entspricht auch der von der Formel geforderten Relation P : N = 4 : 16.

Pflanzliche Nukleinsäuren.

Plasminsäure haben ASCOLI und KOSSEL [5]) eine Säure genannt, welche durch Einwirkung von Alkali auf Hefe entsteht. Sie enthält Eisen und wird von sehr verdünnter Salzsäure (1 p. m.) gelöst. Ob hier ein chemisches Individuum oder ein Gemenge vorliegt, steht noch dahin.

Plasminsäure

Hinsichtlich der Darstellung von Hefe- und Tritikonukleinsäure wird auf die Arbeiten von ALTMANN, KOSSEL, OSBORNE und HARRIS [6]) hingewiesen.

---

[1]) SCHMIEDEBERG, Arch. f. exp. Path. u. Pharm. **57** u. **43**; HERLANT, ebenda **44**; NEUMANN, Arch. f. (Anat. u.) Physiol. 1899, Supplb.; LEVENE, Zeitschr. f. physiol. Chem. **32** u. **45**; KOSTYTSCHEW l. c.

[2]) HOFMEISTERS Beiträge **4**.

[3]) Vergl. Fussnote 4 u. 5, S. 176.

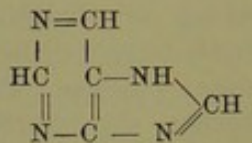
[4]) Vergl. Fussnote 2, S. 172.

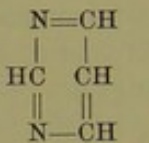
[5]) ASCOLI, Zeitschr. f. physiol. Chem. **28**.

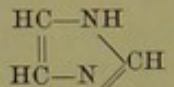
[6]) Vergl. Fussnote 1, S. 173 u. 174.

2. Purinbasen.

Die als Spaltungsprodukte der Nukleinsäuren erhaltenen „Nukleinbasen", von Kossel und Krüger auch „Alloxurbasen" genannt, sind Glieder der grossen Gruppe der Purine, zu welcher unter den im Tierkörper gefundenen Substanzen auch die Harnsäure gehört. Die Konstitution dieser Stoffe ist von
Purine. E. Fischer[1]) aufgeklärt worden und er hat eine Menge dieser Stoffe synthetisch dargestellt. Man kann sie alle aus dem von Fischer synthetisch dargestellten Purin, $C_5H_4N_4$, dem man die untenstehende Formel gibt und welches man als eine Kombination von einem Pyrimidin- und einem Imidazolring auffassen kann, herleiten.

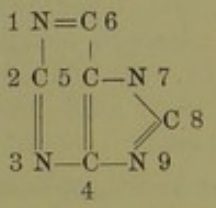

Purin

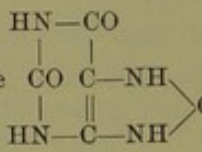
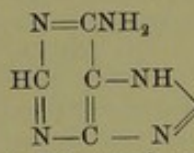
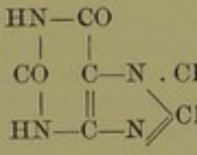

Pyrimidin


Imidazol

Durch Substitution verschiedener Wasserstoffatome in dem Purin durch Hydroxyl-, Amid- oder Alkylgruppen entstehen die verschiedenen Purine. Um die Stellung der verschiedenen Substituenten anzugeben, hat E. Fischer vorgeschlagen, die neun Glieder des Purinkernes in folgender Weise zu nummerieren.

Konstitution.



Die Harnsäure  CO ist also beispielsweise 2, 6, 8-Trioxypurin, das Adenin  = 6-Aminopurin und das Heteroxanthin  = 7-Methyl- 2, 6-Dioxypurin usw.

Der Ausgangspunkt für die von Fischer ausgeführte synthetische Darstellung der Purinbasen war das 2, 6, 8-Trichlorpurin, welches mit dem 8-Oxy- 2, 6-Dichlorpurin als Zwischenstufe aus harnsaurem Kali und Phosphoroxychlorid erhalten wurde.

Die im Tierkörper oder dessen Exkreten gefundenen Purine oder Alloxurkörper, wie man sie bisweilen auch nennt, sind folgende: Harnsäure, Xan-
Purine. thin, Heteroxanthin, 1-Methylxanthin, Paraxanthin Guanin, Epiguanin, Hypoxanthin, Episarkin, Adenin und (Karnin?). In naher Beziehung zu ihnen stehen die im Pflanzenreiche vorkommenden Stoffe, Theobromin, Theophyllin und Koffein.

Die Zusammensetzung der in physiologisch chemischer Hinsicht wichtigsten Purine ist folgende:

[1]) Vergl. E. Fischer, Untersuchungen in der Puringruppe (1882—1906). Berlin 1907 (J. Springer).

Harnsäure	$C_5H_4N_4O_3$		2, 6, 8-Trioxypurin
Xanthin	$C_5H_4N_4O_2$		2, 6-Dioxypurin
1-Methylxanthin	$C_6H_6N_4O_2$	1-Methyl-	„ „ „
Heteroxanthin	$C_6H_6N_4O_2$	7 „	„ „ „
Theophyllin	$C_7H_8N_4O_2$	1, 3-Dimethyl-	„ „ „
Paraxanthin	$C_7H_8N_4O_2$	1, 7 „	„ „ „
Theobromin	$C_7H_8N_4O_2$	3, 7-Dimethyl-	2, 6-Dioxypurin
Koffein	$C_8H_{10}N_4O_2$	1, 3, 7-Trimethyl-	„ „ „
Hypoxanthin	$C_5H_4N_4O$		6-Oxypurin
Guanin	$C_5H_5N_5O$	2-Amino-	„ „
Epiguanin	$C_6H_7N_5O$	7-Methyl- „ „	„ „
Adenin	$C_5H_5N_5$		6-Aminopurin
Episarkin	$C_4H_8N_4O_3$ (?)		
Karnin	$C_7H_8N_4O_3$		

Purine.

Nachdem schon SALOMON[1]) das Vorkommen von sog. Xanthinstoffen in jungen Zellen nachgewiesen hatte, ist die Bedeutung der Purinbasen als Zersetzungsprodukte des Zellkernes und der Nukleine besonders durch die bahnbrechenden Untersuchungen von KOSSEL, welcher das Adenin und das Theophyllin entdeckt hat, dargetan worden. In solchen Geweben, in welchen, wie z. B. in den Drüsen, die Zellen ihre ursprüngliche Beschaffenheit bewahrt haben, finden sich die Purinbasen nicht als solche frei, sondern in Verbindung mit anderen Atomgruppen (Nukleinsäuren) vor. In solchen Geweben dagegen, welche, wie die Muskeln, arm an Zellkernen sind, findet man sie bisweilen auch im freien Zustande. Da die Purinbasen, wie KOSSEL gezeigt hat, in naher Beziehung zu dem Zellkerne stehen, ist es leicht zu verstehen, warum die Menge dieser Stoffe reichlich vermehrt wird, wenn reichliche Mengen von kernhaltigen Zellen an solchen Stellen auftreten, welche früher verhältnismässig arm daran waren. Ein Beispiel dieser Art liefert das an Leukozyten äusserst reiche Blut bei Leukämie. In solchem Blute fand KOSSEL[2]) 1,04 p. m. Purinbasen gegen nur Spuren davon in normalem Blute. Dass diese Basen auch Zwischenstufen bei der Entstehung der Harnsäure im Tierorganismus darstellen, ist, wie später (vergl. Kap. 15) gezeigt werden soll, unzweifelhaft.

Vorkommen.

Von den Purinbasen sind einige nur im Harne oder in den Muskeln gefunden worden. Als Spaltungsprodukte der Nukleine hat man aber bisher nur die vier Basen, Xanthin, Guanin, Hypoxanthin und Adenin erhalten, welche nicht alle immer primär vorhanden sind. Während hinsichtlich der übrigen Purine auf die bezüglichen Kapitel hingewiesen wird, können deshalb auch nur die obigen vier Stoffe, die eigentlichen sog. Nukleinbasen, hier besprochen werden.

Purinbasen.

Von diesen vier Stoffen bilden das Xanthin und Guanin gewissermassen eine besondere Gruppe, das Hypoxanthin und Adenin eine andere. Durch Einwirkung von salpetriger Säure geht das Guanin in Xanthin und das Adenin in Hypoxanthin über.

[1]) Sitz.-Ber. d. Bot. Vereins der Provinz Brandenburg 1880 (Separatabzug).
[2]) Zeitschr. f. physiol. Chem. 7, S. 22.

$$\underset{\text{Guanin}}{C_5H_4N_4O} \cdot NH + HNO_2 = \underset{\text{Xanthin}}{C_5H_4N_4O_2} + N_2 + H_2O \text{ und}$$

$$\underset{\text{Adenin}}{C_5H_4N_4} \cdot NH + HNO_2 = \underset{\text{Hypoxanthin}}{C_5H_4N_4O} + N_2 + H_2O$$

Ähnliche Umsetzungen, wobei Xanthin und Hypoxanthin sekundär entstehen, können auch bei der Hydolyse der Nukleinsäuren wie auch bei der Fäulnis und durch die Einwirkung besonderer Enzyme stattfinden. Die Untersuchungen mehrerer Forscher, wie SCHITTENHELM, JONES, PARTRIDGE, WINTERNITZ und BURIAN[1]) haben nämlich gezeigt, dass in verschiedenen Organen teils Desamidierungsenzyme, Guanase und Adenase, welche Guanin und Adenin in Xanthin, bezw. Hypoxanthin überführen, und teils Oxydasen, welche das Hypoxanthin zu Xanthin und das letztere zu Harnsäure oxydieren, vorkommen. Diese Entstehung der Harnsäure aus den Purinbasen ist, wie in einem folgenden Kapitel (15) näher entwickelt werden soll, von sehr grossem Interesse. In diesem Zusammenhange mag auch daran erinnert werden, dass man, wie SUNDWIK[2]) gezeigt hat, umgekehrt durch Reduktion von Harnsäure in alkalischer Lösung zwei Stoffe erhalten kann, die, wenn auch mit dem Xanthin und Hypoxanthin nicht ganz identisch, jedenfalls diesen Stoffen sehr ähnlich sind.

Enzymatische Umsetzungen.

Nach BURIAN[3]) geben die Purinbasen mit Diazokörpern schön rot gefärbte Verbindungen so lange der Imidowasserstoff bei 7 (in den obigen Strukturformeln) nicht substituiert ist. Da nun die Nukleinsäuren nicht in obiger Weise mit Diazoverbindungen reagieren, findet BURIAN es wahrscheinlich, dass der Nukleinsäurerest an den Stickstoff in 7-Stellung gebunden ist[4]).

Diazoverbindungen.

Die Purinbasen bilden mit Mineralsäuren kristallisierende Salze, die mit Ausnahme von den Adeninsalzen von Wasser zersetzt werden. Von Alkalien werden sie leicht gelöst, während sie zu Ammoniak etwas verschieden sich verhalten. Aus saurer Lösung werden sie alle durch Phosphorwolframsäure gefällt, ebenso scheiden sie sich alle nach Zusatz von Ammoniak und ammoniakalischer Silberlösung als Silberverbindungen aus. Diese Niederschläge sind in siedender Salpetersäure von 1,1 sp. Gew. löslich. Von FEHLINGscher Lösung (vergl. Kap. 15) bei Gegenwart von einem Reduktionsmittel, wie dem Hydroxylamin, werden sie, wie DRECHSEL und BALKE gezeigt haben, ebenfalls gefällt. Zur Fällung kann man nach KRÜGER[5]) ebenso gut Kupfersulfat und Natriumbisulfit brauchen. Dieses Verhalten der Purinbasen eignet sich ebenso gut wie das zu Silberlösung zur Abscheidung und Reingewinnung derselben.

Allen Purinbasen gemeinsame Eigenschaften.

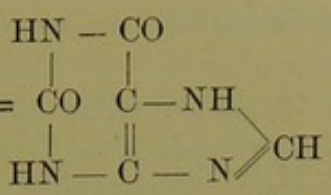
[1]) Vergl. die Literaturhinweisungen Kap. 15 (Harnsäurebildung).

[2]) Zeitschr. f. physiol. Chem. **23**.

[3]) Ber. d. d. chem. Gesellsch **37** und Zeitschr. f. physiol. Chem. **42** u. **51**.

[4]) Bezüglich strittiger Ansichten vergl. man STEUDEL, Zeitschr f. physiol. Chem. **48**; BURIAN ebenda **42** u. **51**

[5]) BALKE, Zur Kenntnis der Xanthinkörper. Inaug.-Diss. Leipzig 1893; KRÜGER, Zeitschr. f. physiol. Chem. **18**.

Xanthin, $C_5H_4N_4O_2$ =  (2, 6-Dioxypurin)[1], ist in mehreren zellenreichen Organen gefunden worden. Im Harne kommt es als physiologischer Bestandteil in äusserst geringer Menge vor und nur selten hat man es in Harnsedimenten oder in Blasensteinen gefunden. In einem solchen Stein wurde es zuerst (von MARCET) beobachtet. In grösster Menge findet man das Xanthin in einigen Guanosorten (Jarvisguano). Vorkommen des Xanthins.

Das Xanthin ist amorph oder stellt körnige Massen von Kristallblättchen dar, kann aber nach HORBACZEWSKI[2]) auch in Drusen aus glänzenden, dünnen, grossen rhombischen Platten mit 1 Mol. Kristallwasser sich ausscheiden. Es ist sehr wenig löslich in Wasser, in 14151—14600 Teilen bei + 16° C und in 1300—1500 Teilen bei 100° C (ALMÉN)[3]). In Alkohol oder Äther ist es unlöslich, von Alkalien wird es leicht, von verdünnten Säuren dagegen schwer gelöst. Mit Chlorwasserstoffsäure gibt es eine kristallisierende, schwer lösliche Verbindung. Mit sehr wenig Natronlauge gibt es eine leicht kristallisierende Verbindung, die von mehr Alkali leicht gelöst wird. In Ammoniak gelöst, gibt das Xanthin mit Silbernitrat einen unlöslichen, gelatinösen Niederschlag von Xanthinsilber. Von heisser Salpetersäure wird dieser Niederschlag gelöst und es entsteht dabei eine verhältnismässig leicht lösliche, kristallisierende Doppelverbindung. Eine wässerige Xanthinlösung wird durch essigsaures Kupferoxyd beim Kochen gefällt. Bei gewöhnlicher Temperatur wird das Xanthin von Quecksilberchlorid und von ammoniakalischem Bleiessig gefällt. Bleiessig allein fällt es nicht. Eigenschaften.

Mit Salpetersäure in einer Porzellanschale zur Trockne abgedampft, gibt das Xanthin einen gelben Rückstand, welcher bei Zusatz von Natronlauge erst rot und dann beim Erwärmen purpurrot gefärbt wird. Bringt man in Natronlauge in einer Porzellanschale etwas Chlorkalk, rührt um und trägt das Xanthin ein, so bildet sich um die Xanthinkörnchen ein erst dunkelgrüner, bald aber sich braunfärbender Hof, der dann wieder verschwindet (HOPPE-SEYLER). Wird das Xanthin in einer kleinen Schale auf dem Wasserbade mit Chlorwasser und einer Spur Salpetersäure erwärmt und eingetrocknet, so färbt sich der Rückstand, wenn er unter einer Glasglocke mit Ammoniakdämpfen in Berührung kommt, rot oder purpurviolett (Reaktion von WEIDEL). E. FISCHER[4]) führt die WEIDELsche Reaktion in folgender Weise aus. Er kocht im Reagenzgläschen mit Chlorwasser oder mit Salzsäure und ein wenig Kaliumchlorat, verdampft Reaktionen.

[1]) Bezüglich der Synthese von Xanthin und anderen Purinen vergl. man E. FISCHER Fussnote 1. S. 178.

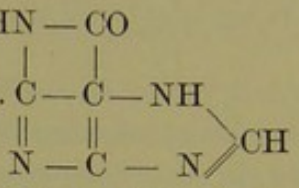
[2]) Zeitschr. f. physiol. Chem. **23**.

[3]) Journ. f. prakt. Chem. **96**.

[4]) Ber. d. d. chem. Gesellsch. **30**, S. 2236.

dann vorsichtig die Flüssigkeit und befeuchtet den trockenen Rückstand mit Ammoniak.

Guanin.

Guanin, $C_5H_5N_5O$ =  (2-Amino-6-Oxypurin).

Das Guanin kommt in allen zellenreichen Organen vor. Es findet sich ferner in den Muskeln (in sehr kleiner Menge); in Fischschuppen und in der Schwimmblase einiger Fische als irisierende Kristalle von Guaninkalk; im Retinaepithel von Fischen; in Guano und in Spinnenexkrementen, als Hauptbestandteil derselben, und endlich angeblich auch im Menschen- und Schweineharn. Unter pathologischen Verhältnissen hat man es im leukämischen Blute und bei der Guaningicht der Schweine in deren Muskeln, Gelenken und Bändern gefunden.

Vorkommen des Guanins.

Das Guanin ist ein farbloses, gewöhnlich amorphes Pulver, welches indessen aus seiner Lösung in konzentriertem Ammoniak bei der freiwilligen Verdunstung des letzteren in sehr kleinen Kristallen sich ausscheiden kann. Unter Umständen kann es nach Horbaczewski auch in Drusen, die dem Kreatininchlorzink ähnlich sehen, kristallisieren. In Wasser, Alkohol und Äther ist es unlöslich. Von Mineralsäuren wird es ziemlich leicht, von Alkalien leicht, von Ammoniak aber nur äusserst schwer gelöst. Nach Wulff [1]) lösen sich in 100 ccm kalter Ammoniaklösung von resp. 1, 3 und 5 p. c. NH_3 bezw. 9, 15 und 19 mg Guanin. In heisser Ammoniaklösung ist die Löslichkeit relativ bedeutend grösser. Das salzsaure Salz kristallisiert leicht und ist, seines charakteristischen Verhaltens im polarisierten Lichte wegen, zur mikroskopischen Erkennung des Guanins von Kossel [2]) empfohlen worden. Das Sulfat enthält 2 Mol. Kristallwasser, die beim Erhitzen auf 120° C vollständig entweichen, und hierdurch sowie dadurch, dass das Guanin beim Zersetzen mit Chlorwasser Guanidin liefert, unterscheidet es sich von dem 6-Amino-2-Oxypurin, welches als ein Oxydationsprodukt des Adenins aufzufassen ist und möglicherweise als Produkt des chemischen Stoffwechsels vorkommt (E. Fischer). Das 6-Amino-2-Oxypurinsulfat enthält nur 1 Mol. Kristallwasser, das bei 120° C nicht entweicht. Von Pikrinsäure, wie auch von Metaphosphorsäure, werden selbst sehr verdünnte Guaninlösungen gefällt. Die Niederschläge können zur quantitativen Bestimmung benutzt werden. Die Silberverbindung wird von siedender Salpetersäure sehr schwer gelöst und beim Erkalten kristallisiert die Doppelverbindung leicht aus. Zu der Salpetersäureprobe verhält sich das Guanin wie das Xanthin, gibt aber mit Alkali beim Erwärmen eine mehr blauviolette Farbe. Eine warme Lösung von salzsaurem Guanin gibt mit kalt gesättigter Lösung von Pikrinsäure einen aus seideglänzenden Nadeln bestehenden, gelben Niederschlag (Capranica). Mit

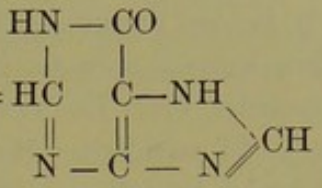
Eigenschaften und Reaktionen.

Verbindungen

[1]) Zeitschr. f. physiol. Chem. **17.**

[2]) Über die chem. Zusammensetz. der Zelle. Verhandl. d. physiol. Gesellsch. zu Berlin 1890—91, Nr. 5. u. 6.

einer konzentrierten Lösung von chromsaurem Kali gibt eine Guaninlösung eine kristallinische, orangerote und mit einer konzentrierten Lösung von Ferrizyankalium eine gelbbraune, kristallinische Fällung (Capranica). Die Zusammensetzung dieser und anderer Guaninverbindungen ist von Kossel und Wulff[1]) näher studiert worden. Mit Pikrolonsäure gibt es auch eine Verbindung (Levene)[2]). Das Guanin gibt nicht die Weidelsche Reaktion.

Hypoxanthin, (Sarkin) $C_5H_4N_4O$ =  (6-Oxy-

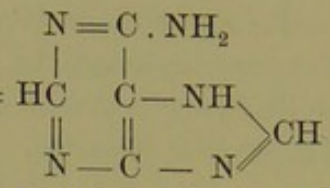
purin), hat man in allen kernhaltigen Organen und als Spaltungsprodukt der Inosinsäure gefunden. Besonders reichlich kommt dasselbe im Sperma von Lachs und Karpfen vor. Das Hypoxanthin findet sich auch im Knochenmark, in sehr geringer Menge im normalen Harn und, wie es scheint, auch in der Milch. Im Blut und Harn Leukämischer ist es in nicht unbedeutender Menge gefunden worden. Vorkommen des Hypoxanthins.

Das Hypoxanthin bildet farblose, sehr kleine Kristallnadeln. Es löst sich schwer in kaltem Wasser; die Angaben über seine Löslichkeit darin sind aber einander widersprechend[3]). In siedendem Wasser löst es sich leichter, in etwa 70—80 Teilen. In Alkohol löst es sich fast gar nicht, wird aber von Säuren und Alkalien gelöst. Die Verbindung mit Chlorwasserstoffsäure kristallisiert, ist aber weniger schwer löslich als die entsprechende Xanthinverbindung. In Ammoniak wird es leicht gelöst. Die Silberverbindung löst sich schwer in siedender Salpetersäure. Beim Erkalten scheidet sich ein aus zwei Hypoxanthinsilbernitratverbindungen bestehendes Gemenge von nicht konstanter Zusammensetzung aus. Behandelt man dieses Gemenge in der Wärme mit Ammoniak und überschüssigem Silbernitrat, so entsteht eine Hypoxanthinsilberverbindung, die nach dem Trocknen bei 120° C die konstante Zusammensetzung $2(C_5H_2Ag_2N_4O)H_2O$ hat und zur quantitativen Bestimmung des Hypoxanthins sich eignet. Das Hypoxanthinpikrat ist schwerlöslich, bringt man aber eine siedende Lösung desselben mit einer neutralen oder nur schwach sauren Lösung von Silbernitrat zusammen, so wird das Hypoxanthin fast quantitativ ausgefällt als die Verbindung $C_5H_3AgN_4O.C_6H_2(NO_2)_3OH$. Das Hypoxanthin gibt mit Metaphosphorsäure keine schwerlösliche Verbindung. Mit Salpetersäure, wie das Xanthin behandelt, gibt das Hypoxanthin einen fast ungefärbten Rückstand, welcher von Alkali beim Erwärmen nicht rot wird. Gibt nicht die Weidelsche Reaktion. Nach Einwirkung von Salzsäure und Zink nimmt eine Hypoxanthinlösung bei Zusatz von überschüssigem Alkali eine erst rubinrote und dann braunrote Farbe Eigenschaften.

[1]) Zeitschr. f. physiol. Chem. **17**; Capranica, ebenda **4**.
[2]) Bioch. Zeitschr. **4**.
[3]) Vergl. E. Fischer, Ber. d. d. chem. Gesellsch. **30**.

an (Kossel). Nach Fischer[1]) tritt Rotfärbung schon in der sauren Lösung auf.

Adenin.

Adenin, $C_5H_5N_5 =$  (6-Aminopurin), wurde zuerst von Kossel[2]) in der Pankreasdrüse gefunden. Es findet sich in allen kernhaltigen Zellen, kommt aber in grösster Menge im Sperma von Karpfen und in der Thymusdrüse vor. Es ist auch in leukämischem Harne gefunden worden Stadthagen[3]). In reichlichen Mengen kann man es aus Teeblättern gewinnen.

Das Adenin kristallisiert mit 3 Mol. Kristallwasser in langen Nadeln, die allmählich an der Luft, aber viel rascher beim Erwärmen undurchsichtig werden. Erwärmt man die Kristalle langsam in einer zur Lösung ungenügenden Menge Wasser, so werden sie bei + 53° C plötzlich getrübt — eine für das Adenin charakteristische Reaktion. Das Adenin löst sich in 1086 Teilen kalten Wassers, in warmem Wasser ist es viel leichter löslich. Es ist unlöslich in Äther, aber etwas löslich in heissem Alkohol. In Säuren und Alkalien löst es sich leicht. Von Ammoniaklösung wird es leichter als Guanin, aber schwerer als Hypoxanthin gelöst. Die Silberverbindung des Adenins ist schwer löslich in warmer Salpetersäure und beim Erkalten scheidet sich ein kristallisierendes Gemenge von Adeninsilbernitraten aus. Mit Pikrinsäure gibt das Adenin eine schwerlösliche Verbindung, $C_5H_5N_5 . C_6H_2(NO_2)_3OH$, welche leichter als das Hypoxanthinpikrat sich ausscheidet und zur quantitativen Bestimmung des Adenins benutzt werden kann. Es gibt ebenfalls ein Adeninquecksilberpikrat. Mit Metaphosphorsäure gibt das Adenin, wenn die Lösung nicht zu verdünnt ist, einen im Überschuss der Säure löslichen Niederschlag. Das salzsaure Adenin gibt mit Goldchlorid eine, teils in blattförmigen Aggregaten und teils in würfelförmigen oder prismatischen Kristallen, oft mit abgestumpften Ecken, sich ausscheidende Doppelverbindung, die zur mikroskopischen Erkennung des Adenins geeignet ist. Der Salpetersäureprobe und der Weidelschen Probe gegenüber verhält sich das Adenin wie das Hypoxanthin. Dasselbe gilt auch von dem Verhalten zu Salzsäure und Zink mit darauffolgendem Alkalizusatz.

Eigenschaften des Adenins.

Das der Darstellung und dem Nachweise der Purinbasen zugrundeliegende Prinzip ist nach Kossel und seinen Schülern: Zerkochen mit 5-prozentiger Schwefelsäure, Ausfällung des Eiweisses mit Bleiessig, Entbleiung mit Schwefelwasserstoff, Fällung sämtlicher Basen als Silberverbindungen aus ammoniakalischer Lösung und Auflösung in siedender Salpetersäure, wobei die Xanthinverbindung nach dem Erkalten in Lösung bleibt, während die Verbindungen der drei anderen Basen ausfallen. Das Xanthin wird mit Ammoniak als Xanthinsilber gefällt und die Verbindung mit Schwefelwasserstoff zersetzt.

[1]) Kossel, Zeitschr. f. physiol. Chem. **12**, S. 252; E. Fischer, l. c.

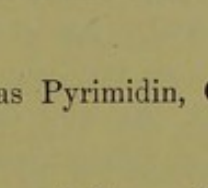
[2]) Vergl. Zeitschr. f. physiol. Chem. **10** u. **12**.

[3]) Virchows Arch. **109**.

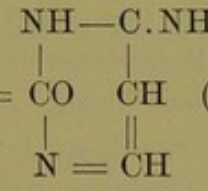
Die drei anderen Silberverbindungen zerlegt man mit Schwefelwasserstoff und trennt mit warmem Ammoniak das darin äusserst schwerlösliche Guanin von dem Adenin und Hypoxanthin. Das von Guanin getrennte Filtrat setzt beim Erkalten, nötigenfalls nach Verdunsten des Ammoniaks, Adenin ab, während das Hypoxanthin in Lösung bleibt. Man kann auch nach Balke[1]) die Purinbasen mit Kupfersulfat und Hydroxylamin ausscheiden, wobei man nach den von Krüger und Schittenhelm[2]) für die Abscheidung und quantitative Bestimmung der Purine in den Fäzes angegebenen Vorschriften verfahren kann. Bezüglich der näheren Details wird übrigens auf ausführlichere Handbücher hingewiesen. Dasselbe gilt auch hinsichtlich der quantitativen Bestimmung der Purinbasen in tierischen Organen[3]). Trennung und Darstellung der Purinbasen.

3. Pyrimidinbasen.

Diese Stoffe stehen in naher Beziehung zu den Purinen und als ihre Pyrimidinbasen.

Muttersubstanz kann man das Pyrimidin, $C_4H_4N_2$ =  annehmen.

Die aus Nukleinsäuren erhaltenen Pyrimidinbasen sind Zytosin, Urazil und Thymin.

Zytosin, $C_4H_5N_3O$ =  (6-Amino-2-Oxypyrimidin), ist zuerst von Kossel und Neumann aus Thymusnukleinsäure, darauf von Kossel und Steudel und anderen aus verschiedenen tierischen Nukleinsäuren und endlich auch von Wheeler und Johnson aus Tritikonukleinsäure dargestellt worden. Wheeler und Johnson[4]) haben es auch synthetisch dargestellt. Von salpetriger Säure wird es in Urazil übergeführt. Zytosin.

Die freie Base ist schwerlöslich in Wasser (129 Teilen) und kristallisiert in dünnen perlmutterglänzenden Blättchen. Sie ist unlöslich in Äther, schwerlöslich in Alkohol. Die Platinchloriddoppelverbindung, das ebenfalls kristallisierende Pikrat, das Nitrat und das Pikrolonat sind für die Erkennung des Zytosins von Bedeutung. Die Base wird von Phosphorwolframsäure und von Silbernitrat (mit überschüssigem Baryumhydroxyd) gefällt, was zum Nachweis derselben von Bedeutung ist (Kutscher). Jodwismut-Jodkalium gibt einen ziegelroten Niederschlag. Das Zytosin gibt mit Chlorwasser und Ammoniak die Murexidreaktion (vergl. Kap. 15) und ebenso die unten (s. Urazil) zu be- Eigenschaften.

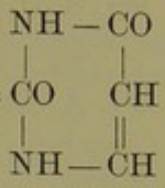
[1]) Vergl. Fussnote 5, S. 180.

[2]) Zeitschr. f. physiol. Chem. **45**.

[3]) Vergl. Burian u. Hall, Zeitschr. f. physiol. Chem. **38**; Kossel u. Wulff ebenda **17**; Bruhns ebenda **14**; His u. Hagen ebenda **30**.

[4]) Amer. chem. Journ. **29**.

schreibende Reaktion von Wheeler und Johnson. Bezüglich der Darstellung vergleiche man Kossel und Steudel (Zeitschrift für physiologische Chemie Bd. 37 und 38) und Kutscher (ebenda Bd. 38[1]).

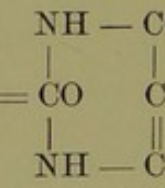
Urazil, $C_4H_4N_2O_2$ =  (2, 6-Dioxypyrimidin), wurde zuerst von

Urazil.

Ascoli und Kossel aus Hefenukleinsäure gewonnen und ist später aus verschiedenen zusammengesetzten Nukleinsäuren[2]), vielleicht als sekundäres, aus dem Zytosin entstandenes Spaltungsprodukt erhalten worden. Die synthetische Darstellung desselben wurde zuerst von E. Fischer und Roeder[2]) ausgeführt.

Das Urazil kristallisiert in rosettenförmig angeordneten Nadeln. Beim vorsichtigen Erhitzen sublimiert es zum Teil unzersetzt, entwickelt aber auch rote Dämpfe und zersetzt sich zum Teil. Es ist leicht löslich in heissem und schwer in kaltem Wasser, löst sich aber fast gar nicht in Alkohol und Äther. Von Ammoniak wird es leicht gelöst. Es wird von Merkurinitrat gefällt, nicht aber von Phosphorwolframsäure. Von Silbernitratlösung wird es erst nach vorsichtigem Zusatz von Ammoniak oder Barytwasser gefällt. Der Niederschlag ist in überschüssigem Ammoniak leicht löslich. Urazil gibt die Weidelsche Reaktion und die folgende Reaktion von Wheeler und T. B. Johnson[3]). Versetzt man die Urazillösung mit Bromwasser bis zu bleibender Trübung und setzt darauf überschüssiges Barytwasser hinzu, so entsteht fast augenblicklich ein purpurfarbener oder violetter Niederschlag, bezw. bei stärkerer Verdünnung eine entsprechende Färbung. Diese Reaktion, welche, wie oben bemerkt, auch das Zytosin gibt, beruht darauf, dass erst Dibromoxyhydrourazil und dann aus ihm durch das Barythydrat erst Isodialur- und darauf Dialursäure entstehen, welche beide die Färbung geben. Bezüglich der Darstelluug des Urazils vergleiche man Kossel und Steudel (Zeitschrift für physiologische Chemie Bd. 37, S. 245).

Eigenschaften und Reaktionen.

Thymin, $C_5H_6N_2O_2$ =  , (5-Methylurazil). Dieser Stoff,

welcher mit dem von Schmiedeberg aus Salmonukleinsäure dargestellten Nukleosin

[1]) Da es nicht ausgeschlossen, sondern nach Wheeler vielmehr wahrscheinlich ist, dass bei der hydrolytischen Spaltung der Nukleinsäuren neben dem Thymin auch andere verwandte Pyrimidinbasen wie Isozytosin, 6-Aminopyrimidin und 6-Oxypyrimidin entstehen können, hat Wheeler Salze und Verbindungen dieser Stoffe dargestellt und des Vergleiches halber beschrieben. (Journ. of biol. Chem. **3**).

[2]) Ascoli, Zeitschr. f. physiol. Chem. **31**; Kossel u. Steudel ebenda **37**; Levene ebenda **38** u. **39** u. Fussnote 1, S. 174; Fischer u. Roeder, Ber. d. d. chem. Gesellsch. **34**.

[3]) Journ. of biol. Chem. **3**.

Thymin.

identisch ist, wurde aus Thymusnukleinsäure zuerst von KOSSEL und NEUMANN isoliert und ist dann von anderen Forschern, namentlich LEVENE, aus verschiedenen tierischen Nukleinsäuren dargestellt worden. E. FISCHER und ROEDER und später GERNGROSS[1]) haben es synthetisch dargestellt.

Das Thymin kristallisiert in sternförmig oder dendritisch gruppierten kleinen Blättchen oder (selten) in kurzen Nadeln (GULEWITSCH)[2]). Es sintert bei 318°, schmilzt bei gegen 321° und sublimiert. In kaltem Wasser ist es schwer, in heissem leicht und in Alkohol ziemlich schwer löslich. Zu Silbernitratlösung und Ammoniak oder Barytwasser verhält es sich wie Urazil. Von Phosphorwolframsäure kann das Thymin wenigstens in unreinem Zustande gefällt werden. Bromwasser wird entfärbt unter Bildung von Bromthymin. Zur Erkennung dient die Sublimierbarkeit, das Verhalten zu Silbernitrat und die Elementaranalyse.

Eigenschaften.

Bezüglich der Darstellungsmethode vergleiche man KOSSEL und NEUMANN (l. c.) und W. JONES (Zeitschr. f. physiol. Chem. Bd. 29, S. 461).

Die Purin- und Pyrimidinstoffe stehen sowohl chemisch wie physiologisch in enger Beziehung zueinander, und aus dem Grunde hat man wiederholt die Frage aufgeworfen, ob nicht die Pyrimidinbasen, wenigstens zum Teil, als Laborationsprodukte aus den Purinbasen durch Säurewirkung entstehen. Bisher liegen aber keine überzeugenden Untersuchungen zugunsten dieser Ansicht vor, während dagegen andere, namentlich diejenigen von STEUDEL[3]), einer solchen Ansicht widersprechen.

[1]) SCHMIEDEBERG, Arch. f. exp. Path u. Pharm. **37**; KOSSEL u. NEUMANN, Ber. d. d. chem. Gesellsch. **26** u. **27**; FISCHER u. ROEDER ebenda **34**; GERNGROSS ebenda **38**.

[2]) Zeitschr. f. physiol. Chem. **27**.

[3]) Zeitschr. f. physiol. Chem. **51** u. **53** (gegen BURIAN).

Viertes Kapitel.

Die Kohlehydrate.

Vorkommen der Kohlehydrate.

Die mit diesem Namen bezeichneten Stoffe kommen besonders reichlich in dem Pflanzenreiche vor. Wie die Proteinstoffe die Hauptmasse der festen Teile der tierischen Gewebe bilden, so stellen nämlich die Kohlehydrate ihrerseits die Hauptmasse der Trockensubstanz des Pflanzenleibes dar. In dem Tierreiche kommen sie dagegen verhältnismässig spärlich, teils frei und teils als Bestandteile mehr komplexer Moleküle, der Proteide, vor. Als Nahrungsmittel sind sie sowohl für Menschen wie für Tiere von ausserordentlich grosser Bedeutung.

Definition der Kohlehydrate.

Die Kohlehydrate enthalten nur Kohlenstoff, Wasserstoff und Sauerstoff. Die zwei letztgenannten Elemente finden sich in der Regel in ihnen in derselben Relation wie im Wasser, also in der Relation 2 : 1; und dies ist der Grund, warum man ihnen seit alters her den Namen Kohlehydrate gegeben hat. Dieser Name ist indessen nicht ganz zutreffend, denn abgesehen davon, dass es Stoffe gibt, welche, wie die Essigsäure und Milchsäure, keine Kohlehydrate sind und dennoch Sauerstoff und Wasserstoff in derselben Relation wie das Wasser enthalten, kennt man auch Zucker (die Methylpentosen $C_6H_{12}O_5$), welche die fraglichen Elemente in einem anderen Verhältnisse enthalten. Früher glaubte man auch die Kohlehydrate als Stoffe charakterisieren zu können, die im Moleküle 6 Atome Kohlenstoff oder ein Vielfaches davon enthalten; aber auch diese Anschauung ist nicht stichhaltig. Man kennt nämlich wahre Kohlehydrate, die weniger als 6, aber auch solche, die 7, 8 und 9 Kohlenstoffatome im Moleküle enthalten.

Äussere Eigenschaften oder Charaktere, welche allen Kohlehydraten gemeinsam sind und sie als eine besondere Gruppe von anderen Stoffen unterscheiden, gibt es ebenfalls nicht, denn die verschiedenen Kohlehydrate sind hinsichtlich ihrer äusseren Eigenschaften in vielen Fällen sehr verschiedenartig. Unter solchen Umständen muss es schwierig sein, eine zutreffende Definition der Kohlehydrate zu geben.

In chemischer Hinsicht kann man indessen sagen, dass alle Kohlehydrate aldehyd- oder ketonartige Derivate mehrwertiger Alkohole sind. Die einfachsten Kohlehydrate, die einfachen Zuckerarten oder Monosaccharide, sind nämlich entweder Aldehyde oder Ketone derartiger Alkohole, und die mehr zusammengesetzten Kohlehydrate scheinen durch Anhydridbildung aus jenen entstanden zu sein. Tatsache ist es jedenfalls, dass die mehr zusammengesetzten Kohlehydrate bei der Hydrolyse entweder je zwei oder auch mehrere Moleküle von einfachen Zuckerarten liefern können. Aldehyd- oder Ketonderivate.

Dem nun Gesagten entsprechend kann man auch die Kohlehydrate auf drei Hauptgruppen verteilen, nämlich: 1. *Einfache Zuckerarten*, Monosaccharide, 2. *zusammengesetzte Zuckerarten*, Disaccharide, Trisaccharide und kristallisierende Polysaccharide und 3. nicht kristallisierende oder *kolloide Polysaccharide*. Unter diesen Gruppen sind die Monosaccharide, Disaccharide und kolloiden Polysaccharide von besonderer tierphysiologischer Bedeutung. Kohlehydratgruppen.

Unsere Kenntnis von den Kohlehydraten und deren Strukturverhältnissen ist in neuerer Zeit, Dank den bahnbrechenden Untersuchungen von Kiliani[1]) und ganz besonders von E. Fischer[2]), höchst bedeutend erweitert worden.

Da die Kohlehydrate hauptsächlich im Pflanzenreiche vorkommen, kann es selbstverständlich nicht hier am Platze sein, eine ausführliche Besprechung der zahlreichen bekannten Kohlehydrate zu geben. Dem Plane dieses Buches gemäss wird hier nur eine kurzgedrängte Übersicht geliefert und es können hierbei nur diejenigen Kohlehydrate berücksichtigt werden, die entweder im Tierreiche vorkommen oder als Nährstoffe für Menschen und Tiere von besonderer Bedeutung sind.

I. Monosaccharide.

Sämtliche Zuckerarten werden hinsichtlich der Nomenklatur durch die Endung „ose“ charakterisiert, die an einen die Herkunft oder andere Beziehungen andeutenden Stamm angefügt wird. Je nach der Anzahl der in dem Moleküle vorkommenden Kohlenstoffatome kann man dementsprechend auch die Monosaccharide in Triosen, Tetrosen, Pentosen, Hexosen, Heptosen usw. einteilen. Aldosen und Ketosen.

Sämtliche Monosaccharide sind entweder Aldehyde oder Ketone mehrwertiger Alkohole. Jene Zuckerarten werden *Aldosen*, diese dagegen *Ketosen* genannt. Die gewöhnliche Glukose ist also z. B. eine Aldose, die Fruktose

[1]) Vergl. Ber. d. d. chem. Gesellsch. **18**, **19** u. **20**.

[2]) Vergl. besonders E. Fischers Vortrag: „Synthesen in der Zuckergruppe“ ebenda **23**, S. 2114. Vorzügliche Arbeiten über die Kohlehydrate sind: „Kurzes Handb. der Kohlehydrate“ von B. Tollens, Breslau, Bd. **2** 1895 und Bd. **1** 2. Aufl. 1898, welche Arbeit auch ein sehr vollständiges Literaturverzeichnis enthält, und: Die Chemie der Zuckerarten von E. O. v. Lippmann, Braunschweig 1904.

dagegen eine Ketose. Diese Verschiedenheit findet in den Strukturformeln der zwei Zuckerarten ihren Ausdruck.

Glukose = $CH_2(OH) . CH(OH) . CH(OH) . CHOH) . CH(OH) . CHO$
Fruktose = $CH_2(OH) . CH(OH) . CH(OH) . CH(OH) . CO . CH_2(OH)$.

Auch bei der Oxydation kommt dieser Unterschied zum Vorschein. Die Aldosen kann man nämlich hierbei in Oxysäuren von gleicher Kohlenstoffzahl überführen, die Ketosen dagegen nur in Säuren von niederer Kohlenstoffzahl. Bei milder Oxydation liefern die Aldosen Monokarbonsäuren, bei kräftigerer Oxydation dagegen Dikarbonsäuren. So liefert die gewöhnliche Glukose im ersteren Falle Glukonsäure und im letzteren Zuckersäure.

Säuren aus Zuckern.

Glukonsäure = $CH_2(OH) . [CH(OH)]_4COOH$
Zuckersäure = $COOH . [CH(OH)]_4 . COOH$.

Die Monokarbonsäuren gehen leicht in ihre Anhydride (Laktone) über, welch letztere dadurch von besonderem Interesse sind, dass sie, wie Fischer gezeigt hat, durch naszierenden Wasserstoff in die entsprechenden Aldehyde, d. h. in die entsprechenden Aldosen, übergehen.

Durch naszierenden Wasserstoff kann man die Monosaccharide in die entsprechenden mehrwertigen Alkohole überführen. So geht die Arabinose, welche eine Pentose, $C_5H_{10}O_5$, ist, in den fünfwertigen Alkohol Arabit, $C_5H_{12}O_5$, über. Die drei Hexosen Glukose, Fruktose und Galaktose $C_6H_{12}O_6$, gehen in die entsprechenden drei Hexite Sorbit, Mannit und Dulzit, $C_6H_{14}O_6$, über. Die Ketosen dagegen liefern, infolge ihrer Konstitution, unter ähnlichen Verhältnissen ein Gemenge von zwei Alkoholen; aus der d-Fruktose entsteht z. B. ein Gemenge von d-Sorbit und l-Mannit. Durch vorsichtige Oxydation der mehrwertigen Alkohole kann man umgekehrt die entsprechenden Zucker darstellen.

Die entsprechenden Alkohole.

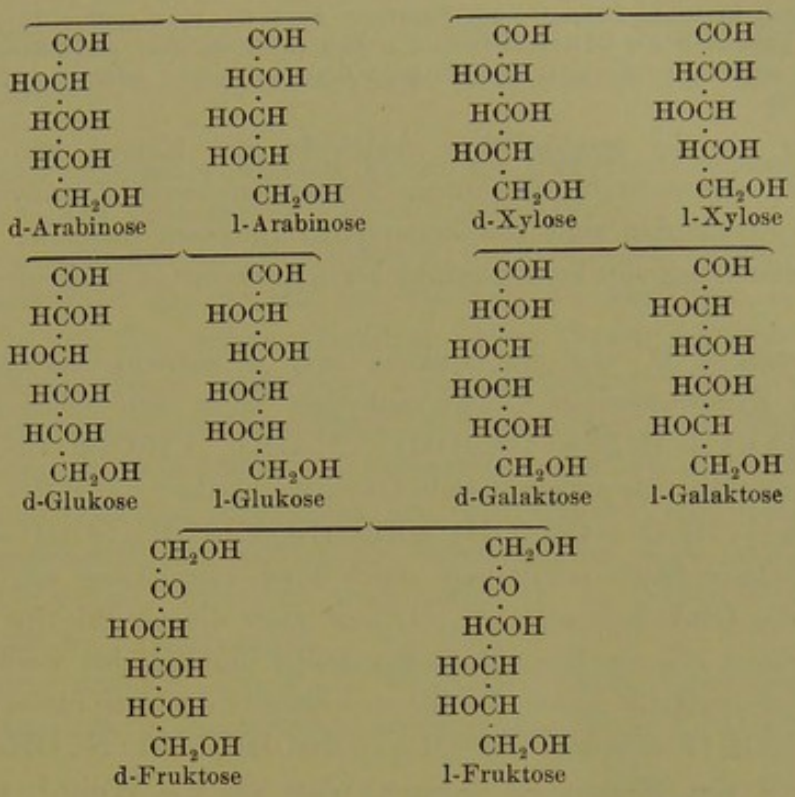
Unter den Monosacchariden kommen zahlreiche Isomerien vor. Diese können, wie bei den Aldosen und Ketosen, durch eine verschiedene Konstitution bedingt sein; in den meisten Fällen handelt es sich aber um durch die Gegenwart von asymmetrischen Kohlenstoffatomen bedingte Stereoisomerien.

Isomerien.

Da die Monosaccharide, von den Triosen an, sog. asymmetrische Kohlenstoffatome enthalten, müssen sie als optisch aktive Stoffe in einer l-, einer d- und einer Razemform, r- oder dl-Form, welche eine Verbindung zwischen beiden darstellt, auftreten können. Mit der Anzahl der asymmetrischen Kohlenstoffatome wächst bekanntlich die Anzahl der möglichen stereoisomeren Formen; und da die Anzahl derselben nach van't Hoff 2^n ist, wenn n die Anzahl der asymmetrischen Kohlenstoffatome bezeichnet, so müssen also z. B. von den Aldohexosen, welche 4 asymmetrische Kohlenstoffatome enthalten, $2^4 = 16$ stereochemisch verschiedene Formen existieren können. Es sind in der Tat von diesen schon 12 dargestellt worden, deren geometrischer Aufbau aufgeklärt ist und für welche Fischer Konfigurationsformeln aufgestellt hat.

Isomerien.

Da man diese Verhältnisse als allgemein bekannt voraussetzen kann, werden hier als Beispiele nur die Konfigurationsformeln der in tierphysiologischer Hinsicht wichtigsten Pentosen und Hexosen angeführt.



Konfigurationsformeln einiger Zuckerarten.

Es liegt nahe zur Hand, die Kohlehydrate, je nachdem sie linksdrehend (lävogyr), rechtsdrehend (dextrogyr) oder razemisch sind, mit den Buchstaben l, d und r zu bezeichnen. Dies trifft nun auch allerdings in gewissen Fällen zu, indem z. B. die rechtsdrehende Glukose als d-Glukose und die linksdrehende als l-Glukose bezeichnet wird; aber diese Zeichen haben, in Übereinstimmung mit dem Vorschlage von E. Fischer, nicht diesen, sondern einen ganz anderen Sinn. Fischer bezeichnet nämlich hierdurch nicht das optische Verhalten, sondern die Zusammengehörigkeit verschiedener Zuckerarten untereinander. So bezeichnet er z. B. die linksdrehende Fruktose nicht als l-Fruktose, sondern als d-Fruktose, um dadurch ihre nahe Beziehung zu der rechtsdrehenden d-Glukose anzuzeigen. Diese Bezeichnungsweise ist allgemein akzeptiert worden, und die obengenannten Zeichen sagen also nur in gewissen Fällen etwas über das optische Verhalten aus.

Vorzeichen der Zuckerarten.

Als „spez. Drehung“ bezeichnet man die Ablenkung in Kreisgraden, welche von 1 g Substanz, in 1 ccm Flüssigkeit gelöst, bei einer Röhrenlänge von 1 dcm bewirkt wird. Die Ablesung geschieht nunmehr allgemein bei + 20° C und meistens bei homogenem Natronlicht. Die sp. Drehung, bei dieser Beleuchtung mit (α) D bezeichnet, drückt man durch die Formel $(\alpha)\,D = \pm \frac{a}{p \,.\, l}$ aus, in welcher a die abgelesene Drehung, l die Länge der Röhre in dcm und p die Gewichtsmenge Substanz in g in 1 ccm Flüssigkeit bedeutet. Umgekehrt lässt sich, wenn die sp. Drehung bekannt ist, der Gehalt P an Substanz in 100 ccm nach der Formel $P = \frac{100\,a}{s \,.\, l}$, in welchem s die bekannte sp. Drehung bedeutet, berechnen.

Sp. Drehung.

Zur Bestimmung der Änderungen der sp. Drehung bei verschiedenen Konzentrationen muss man auch den Gehalt an Substanz in Grammen in 1 g der Lösung (p) und das sp. Gewicht der letzteren (d) bis 20° C kennen. Man berechnet die Drehung nach der Formel $(\alpha)\,D = \pm \frac{a}{p \,.\, l \,.\, d}$.

Eine frisch bereitete Lösung einer Substanz zeigt oft eine andere Drehung als wenn sie einige Zeit gestanden hat (Multirotation). Den richtigen Wert, welcher nach hinreichend langem Stehen auftritt, erhält man sogleich nach dem Aufkochen oder nach Zusatz von sehr wenig Ammoniak.

Ebenso wie die gewöhnlichen Aldehyde und Ketone können auch die Zuckerarten Zyanwasserstoff aufnehmen. Es werden hierbei Zyanhydrine gebildet. Diese Additionsprodukte sind von besonderem Interesse dadurch, dass sie die künstliche Darstellung von kohlenstoffreicheren Zuckerarten aus kohlenstoffärmeren ermöglichen.

Zyanhydrine und Oxime.

Geht man z. B. von der Glukose aus, so entsteht aus ihr durch Anlagerung von Zyanwasserstoff Glukozyanhydrin nach dem Schema: $CH_2(OH).[CH(OH)]_4.COH + HCN = CH_2(OH).[CH(OH)]_4.CH(OH).CN$. Durch Verseifung geht aus ihm die entsprechende Oxysäure hervor: $CH_2(OH).[CH(OH)]_4.CH(OH).CN + 2H_2O = CH_2(OH).[CH(OH)]_4.CH(OH).COOH + NH_3$. Aus dem Lakton dieser Säure erhält man dann durch Einwirkung von naszierendem Wasserstoff die Glukoheptose, $C_7H_{14}O_7$ und nach diesem Prinzipe ist der Aufbau von Zuckern bis zur Neun-Kohlenstoffreihe durchgeführt worden.

Mit Hydroxylamin geben die Monosaccharide die entsprechenden Oxime, die Glukose z. B. Glukosoxim $CH_2(OH).[CH(OH)]_4.CH:N.OH$. Diese Verbindungen sind von Wichtigkeit dadurch, dass sie, wie Wohl[1]) gefunden hat, den Ausgangspunkt für den Abbau der Zuckerarten, d. h. für die Darstellung von kohlenstoffärmeren Zuckerarten aus kohlenstoffreicheren, z. B. Pentosen aus Hexosen, darstellen. (Vergl. Wohl a. a. O.).

Abbau von Zuckern.

Ausgehend von den Kohlehydratmonokarbonsäuren kann man ferner unter Abspaltung von den Elementen der Ameisensäure, teils nach Ruff mit Hydroperoxyd und katalytisch wirkendem Ferrisalz und teils nach Neuberg[2]) durch Anwendung der Elektrolyse, eine Verkürzung der Kohlenstoffkette mit Bildung der nächstniedrigeren Aldose bewirken. In der letztgenannten Weise kann man nach Neuberg den stufenweisen Abbau der Glukose bis zu Formaldehyd durchführen.

Übergang der Zuckerarten in einander.

Durch die Einwirkung von Alkalien, selbst in kleinen Mengen, wie auch von Karbonaten und Bleihydroxyd kann, wie Lobry De Bruyn und Alberda van Ekenstein[3]) gezeigt haben, eine wechselseitige Umwandlung von Zuckerarten wie d-Glukose, d-Fruktose und d-Mannose ineinander stattfinden und hierbei entsteht aus je einer dieser drei Zuckerarten die beiden anderen, so dass man nach einiger Zeit alle drei Zucker in der Lösung hat.

Ein Übergang verschiedener Zuckerarten ineinander kommt auch im Tierkörper vor. Neuberg und Mayer[4]) haben nämlich in Versuchen an Kaninchen den direkten teilweisen Übergang der verschiedenen Mannosen in die ent-

[1]) Ber. d. d. chem. Gesellsch. **26**, S. 730.

[2]) O. Ruff ebenda **31** u. **32**; C. Neuberg, Bioch. Zeitschr. **7**.

[3]) Ber. d. d. chem. Gesellsch. **28**, S. 3078; Bull. soc. chim. (3) **15**; Chem. Zentralbl. 1896 **2**. u. 1897 **2**.

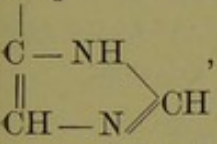
[4]) Zeitschr. f. physiol. Chem. **37**.

sprechenden Glukosen verfolgen können. Ein anderes Beispiel liefert, wie es scheint, die Bildung von Galaktose (bezw. Milchzucker) aus der Glukose in der Milchdrüse.

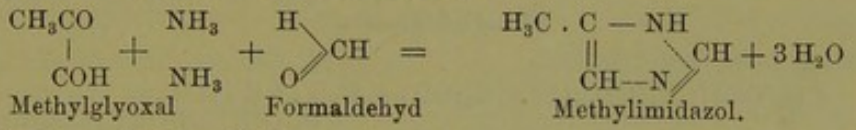
Durch stärkere Alkalieinwirkung werden die Zuckerarten zersetzt, es können dabei Milchsäure und viele andere Produkte entstehen.

Mit Ammoniak können die Glukosen Verbindungen eingehen, die man als Osamine aufgefasst hat (Lobry De. Bruyn), die aber nach E. Fischer [1]) zum Unterschied von den wahren Osaminen besser Osimine genannt werden. Aus einem solchen Osimin kann man durch Einwirkung von Ammoniak und Blausäure die entsprechende Osaminsäure erhalten, aus deren Salzsäurelakton durch Reduktion mit Natriumamalgam Osamin entsteht. In dieser Weise haben E. Fischer und Leuchs, ausgehend von d-Arabinose, erst d-Arabinosimin, dann d-Glukosaminsäure und endlich aus ihrem Lakton, das im Tierreich vorkommende d-Glukosamin künstlich dargestellt. In ähnlicher Weise erhielten sie [2]) aus l-Arabinose l- Glukosamin. Osimine und Osamine.

Aus Glukose erhielten Knoop und Windaus [3]) durch Einwirkung von Zinkhydroxyd in Ammoniak bei Zimmertemperatur in grosser Menge Methylimidazol,



, dessen Bildung man in der Weise sich vorstellen kann, dass aus dem Zucker Methylglyoxal entsteht, aus welchem oder aus dem Zucker dann Formaldehyd gebildet wird, welcher mit dem Methylglyoxal unter Bildung von Methylimidazol nach der folgenden Gleichung reagiert: Imidazolbildung.



Durch diese Imidazolbildung ist eine genetische Beziehung der Kohlehydrate zu dem Histidin und den Purinstoffen wahrscheinlich geworden.

Als Derivate mehrwertiger Alkohole bilden die Zucker auch Ester, unter denen man besonders die Benzoylester zum Nachweis und Isolierung von Zuckerarten und auch anderen Kohlehydraten benutzt hat. Zu den Säureestern der Zuckerarten gehören wahrscheinlich die Nukleinsäuren, welche in dem Falle als komplizierte Phosphorsäureester anzusehen sind, und ferner, als Schwefelsäureester, vielleicht die Chondroitinschwefelsäure und die Glukothionsäuren. Die Natur dieser zwei Gruppen von Schwefelsäureestern ist jedoch fast ganz unbekannt. Säureester der Kohlehydrate.

Die Zuckerarten können aber auch mit anderen Stoffen und mit einander zu ätherartigen Verbindungen zusammentreten. Durch Einwirkung von Salz-

[1]) Lobry De Bruyn, Ber. d. d. chem. Gesellsch. **28**; E. Fischer ebenda **35**.
[2]) Ebenda **36** u. **35**, S. 3787.
[3]) Ebenda **38** u. Hofmeisters Beiträge **6**.

säure als Katalysator können, wie E. Fischer und seine Mitarbeiter gezeigt haben, Zuckerarten unter Austritt von Wasser mit anderen Stoffen zu laktonartig gebauten Verbindungen, die man Glukoside nennt, sich vereinigen. Solche Glukoside, welche meistens Verbindungen mit aromatischen Substanzen sind, kommen sehr verbreitet im Pflanzenreiche vor. Auch die mehr zusammengesetzten Kohlehydrate können nach Fischer als Glukoside der Zucker angesehen werden. So ist beispielsweise die Maltose das Glukosid und der Milchzucker das Galaktosid des Traubenzuckers. Die Glukoside können sowohl durch chemische Agenzien — Sieden mit verdünnten Mineralsäuren — wie durch Enzyme in ihre Komponenten aufgespaltet werden. Die zusammengesetzten Zucker liefern dabei einfache Zuckerarten und die anderen neben einer Zuckerart Verbindungen, welche der aromatischen Reihe oder der Fettreihe angehören. Ein längst bekanntes Beispiel einer Zersetzung der letzteren Art ist die Spaltung des Amygdalins durch das Enzym Emulsin. Das erstere liefert hierbei Glukose, Benzaldehyd und Zyanwasserstoff nach der Gleichung: $C_{20}H_{27}NO_{11} + 2H_2O = 2C_6H_{12}O_6 + C_6H_5COH + CNH$.

Glukoside.

Mit Phenylhydrazin oder substituierten Phenylhydrazinen geben die Zuckerarten unter Wasseraustritt erst Hydrazone, aus denen dann bei weiterer Einwirkung von Hydrazin beim Erwärmen in essigsaurer Lösung Osazone entstehen. Die Reaktion verläuft für die Aldosen nach folgendem Schema:

a) $CH_2(OH)\,[CH(OH)]_3\,CH(OH)\,CHO + H_2N\,.\,NH\,.\,C_6H_5$
$= CH_2(OH)\,[CH(OH)]_3\,CH(OH)\,CH : N\,.\,NH\,.\,C_6H_5 + H_2O.$
Phenylglukoshydrazon.

b) $CH_2(OH)\,[CH(OH)]_3\,CH(OH)\,CH : N\,.\,NH\,.\,C_6H_5 + H_2N\,.\,NH\,.\,C_6H_5$
$= CH_2(OH)[CH(OH)]_3\,C\,.\,CH : N\,.\,NH\,.\,C_6H_5$
$\ddot{N}\,.\,NH\,.\,C_6H_5 \quad + H_2O + H_2$
Phenylglukosazon

und für Ketosen nach dem Schema:

Phenylhydrazinreaktion.

$$CH_2(OH)\,[CH(OH)]_3\,CO\,.\,CH_2(OH) + H_2N\,.\,NH\,.\,C_6H_5 = CH_2(OH)\,[CH(OH)]_3\,C\,.\,CH_2(OH)\;\ddot{N}\,.\,NH\,.\,C_6H_5 + H_2O$$

und $CH_2(OH)[CH(OH)]_3\,.\,C\,.\,CH_2(OH)\;\ddot{N}\,.\,NH\,.\,C_6H_5 + H_2N\,.\,NH\,.\,C_6H_5$
$= CH_2(OH)[CH(OH)]_3\,.\,C\,.\,CH : N\,.\,NH\,.\,C_6H_5\;\ddot{N}\,.\,NH\,.\,C_6H_5 + H_2O + H_2$

Der Wasserstoff wird indessen nicht frei, sondern wirkt auf ein zweites Molekül Phenylhydrazin ein und spaltet es in Anilin und Ammoniak. $H_2N\,.\,NH\,.\,C_6H_5 + H_2 = H_2N\,.\,C_6H_5 + NH_3$.

Statt des Phenylhydrazins benutzt man in vielen Fällen behufs Isolierung sowohl der Hydrazone wie der Osazone substituierte Phenylhydrazine, welche schwerlöslichere Verbindungen liefern. Wie aus dem Reaktionsschema ersichtlich ist, liefern die Aldosen und Ketosen dasselbe Osazon, während die Hydrazone verschiedenartig sind.

Die Osazone, welche von noch grösserer Bedeutung als die Hydrazone sind, erhält man meistens als gelbgefärbte, kristallinische Verbindungen, die durch Schmelzpunkt, Löslichkeit und optisches Verhalten voneinander sich unterscheiden und infolge hiervon für die Charakterisierung der einzelnen Zuckerarten eine grosse

Bedeutung gewonnen haben. Sie sind aber auch in anderen Hinsichten von grosser Wichtigkeit für das Studium der Kohlehydrate geworden. Sie eignen sich nämlich sehr gut zur Abscheidung der Zuckerarten aus Lösungen, in denen sie zusammen mit anderen Stoffen vorkommen, und sie sind ferner auch für die künstliche Darstellung der Zuckerarten von Bedeutung. Bei der Spaltung durch kurzdauerndes gelindes Erwärmen mit rauchender Salzsäure (für Disaccharide noch besser mit Benzaldehyd[1]), geben sie nämlich sog. Osone, welche durch Reduktion in Glukosen, am öftesten in Ketosen übergehen. Osazone.

Auch in anderer, indirekter Weise kommt man auf einem Umwege von den Osazonen zu den Zuckern. Viel leichter können die Hydrazone in die entsprechenden Zucker zurückverwandelt werden, besonders leicht durch Zersetzung mit Benzaldehyd (Herzfeld) oder Formaldehyd (Ruff und Ollendorff[2]), wobei der Zucker gegen den verwendeten Aldehyd ausgetauscht wird.

Eine wichtige, allerdings nicht allen Zuckerarten gemeinsame Eigenschaft ist ihre Gärfähigkeit, in erster Linie ihre Fähigkeit durch die Alkoholhefe in alkoholische Gärung übergehen zu können. Ganz unzweifelhaft ist die Gärfähigkeit mit reiner Hefe für mehrere Hexosen bewiesen; sie kommt aber nicht allen Hexosen zu und die letzteren vergären nicht alle mit derselben Leichtigkeit. d-Glukose und d-Mannose vergären leicht, die d-Galaktose schwieriger. Die l-Formen der genannten Zucker vergären nicht, und aus den razemischen Formen solcher Zuckerarten hat man durch Vergärung des d-Zuckers die optische l-Antipode darstellen können. Unter den Ketosen vergärt die d-Fruktose, aber nicht die Sorbose. Unter den Zuckern mit 9 Atomen Kohlenstoff, den Nonosen, soll die Mannononose, nicht aber die Glukononose gärfähig sein. Dieses verschiedene Verhalten der Zuckerarten gegen Hefe steht in bestimmter Beziehung zu ihrer Konfiguration, welche übrigens nicht nur für das Verhalten der Zucker zu niederen Lebewesen, sondern auch für ihr Verhalten innerhalb der höher entwickelten Organismen von grosser Bedeutung ist. So hatten z. B. die Untersuchungen von Neuberg und Wohlgemuth[3]) über Arabinosen und von Neuberg und Mayer[4]) über Mannosen gelehrt, dass vom Kaninchen die l-Arabinose und die d-Mannose viel besser als die d- und r-Arabinosen, bezw. l- und r-Mannosen verwertet werden. Diese Beobachtungen wie auch die verschiedene Gärfähigkeit der Zuckerarten sind aber nur einige Beispiele, welche die grosse Bedeutung der chemischen Struktur und der Konfiguration chemischer Verbindungen für die stofflichen Vorgänge in der Tier- und Pflanzenwelt zeigen. Gärfähigkeit der Zuckerarten. Bedeutung der Konfiguration.

Bei der alkoholischen Gärung zerfällt der Zucker nach der allgemeinen Gleichung: $C_6H_{12}O_6 = 2C_2H_6O + 2CO_2$. Der nähere Vorgang ist indessen nicht klar und scheint ziemlich verwickelt zu sein. Nach den Untersuchungen von

[1]) E. Fischer u. Armstrong, Ber. d. d. chem. Gesellsch. **35**.
[2]) Herzfeld, Ber. d. d. chem. Gesellsch. **28**; Ruff u. Ollendorff ebenda **32**.
[3]) Zeitschr. f. physiol. Chem. **35**.
[4]) Ebenda **37**.

Alkoholgärung.

Buchner und Meisenheimer, Stoklasa und Mazé [1]) handelt es sich hier um ein Zusammenwirken von zwei Enzymen, von denen das eine, die Zymase (Buchner und Meisenheimer), den Zucker in Milchsäure überführt, während das andere, die Laktazidase (Buchner und Meisenheimer), die Milchsäure in Alkohol und Kohlensäure spaltet. Nach einigen Forschern soll hierbei der Weg von Zucker zu Milchsäure über Methylglyoxal, $CH_3CO.COH$, gehen [2]).

Andere Gärungen der Zuckerarten sind die schon in dem vorigen beiläufig erwähnten Milchsäure- und Buttersäuregärungen.

Eigenschaften der Monosaccharide.

Die Monosaccharide sind farb- und geruchlose, neutral reagierende und süss schmeckende, in Wasser leicht, in absolutem Alkohol im allgemeinen schwerlösliche und in Äther nicht lösliche Stoffe, die wenigstens zum Teil in reinem Zustande gut kristallisierbar sind. Sie sind stark reduzierende Stoffe. Aus ammoniakalischer Silberlösung scheiden sie metallisches Silber ab und ebenso reduzieren sie beim Erwärmen in alkalischer Lösung mehrere andere Metalloxyde, wie Kupfer-, Wismut- und Quecksilberoxyd. Dieses Verhalten ist von grosser Bedeutung für den Nachweis und die quantitative Bestimmung der Zuckerarten.

Vorkommen der Monosaccharide.

Die einfachen Zuckerarten kommen zum Teil in der Natur als solche fertig gebildet vor, was namentlich mit den beiden sehr wichtigen Zuckerarten dem Traubenzucker und dem Fruchtzucker der Fall ist. In reichlichen Mengen kommen sie ferner in der Natur als mehr zusammengesetzte Kohlehydrate (Di- und Polysaccharide), aber auch als Ester oder als verschiedenartige Glukoside vor.

Unter den bisher bekannten Gruppen von Monosacchariden sind diejenigen, welche weniger als fünf oder mehr als sechs Atome Kohlenstoff im Moleküle enthalten, zwar von hohem wissenschaftlichem Interesse, aber ohne grössere Bedeutung für die Tierchemie. Von den zwei übrigen Gruppen ist die Hexosengruppe die grösste und sie bietet ein ganz besonderes Interesse dar. Aber auch die Pentosen gewinnen immer mehr an Bedeutung und Interesse nicht nur für die Chemie der Pflanzen, sondern auch für die chemischen Vorgänge im Tierkörper.

Pentosen ($C_5H_{10}O_5$).

Pentosen und Pentosane.

Die Pentosen sind meistens nicht als solche in der Natur gefunden worden. Aus tierischen Geweben, Organen und Flüssigkeiten erhält man sie am öftesten als Spaltungsprodukte von Nukleinsäuren, beziehungsweise Nukleoproteiden. Die Pentosen aus dem Pflanzenreiche, die ebenfalls in Nukleinsäuren vorkommen können, erhält man hauptsächlich aus mehr komplexen Kohlehydraten, den sogenannten Pentosanen, durch hydrolytische Spaltung mit verdünnter Mineralsäure. Die Pentosane kommen im Pflanzenreiche sehr

[1]) Buchner u. Meisenheimer, Ber d. d. chem. Gesellsch. **37** u. **38**; Stoklasa, Ber. d. d. Botan. Gesellsch. **22**, S. 358 u. 460; Mazé, Compt. Rend. **138**.

[2]) Buchner u. Meisenheimer l. c. und Ber. d. d. chem. Gesellsch. **39**. Über den chemischen Vorgang bei der Alkoholgärung vergl. man ferner H. Schade, Zeitschr. f. physikal. Chem. **57** u. Bioch. Zeitschr. **7**; A. Wohl ebenda **5**; A. Slator, Ber. d. d. chem. Gesellsch. **40**

verbreitet vor und sind besonders für den Aufbau gewisser Pflanzenbestandteile von grosser Bedeutung. Es finden sich aber in den Pflanzen auch Methylpentosane und Methylpentosen, unter denen die in mehreren Glukosiden vorkommende Methylpentose, die Rhamnose, besonders zu nennen ist.

Im Tierreiche sind die Pentosen zuerst von Salkowski und Jastrowitz in dem Harne eines Morphinisten und darauf von Salkowski und anderen mehrmals im Harne des Menschen gefunden worden. In mehreren Fällen von Diabetes beim Menschen, wie auch bei Hunden mit Pankreasdiabetes oder Phlorhizindiabetes, haben Külz und Vogel[1]) kleine Mengen von Pentose im Harne nachweisen können. Pentose kommt ferner als Spaltungsprodukt eines vom Verf. aus dem Pankreas dargestellten Nukleoproteides, bezw. der ihm entsprechenden Guanylsäure, vor und scheint übrigens nach den Beobachtungen von Blumenthal ein Bestandteil von Nukleoproteiden verschiedener Organe, Thymus, Thyreoidea, Gehirn, Milz und Leber zu sein. Ihr Vorkommen in der Inosinsäure ist schon in dem vorigen besprochen worden. Über die Mengen der aus verschiedenen Organen erhältlichen Pentosen liegen Angaben von Grund, von Bendix und Ebstein und von Mancini[2]) vor. Vorkommen

Als Nahrungsmittel für die pflanzenfressenden Tiere sind sowohl die Pentosane (Stone, Slowtzoff) wie die Pentosen von grosser Bedeutung. Über den Wert der letzteren liegen von Salkowski, Cremer, Neuberg und Wohlgemuth[3]) an Kaninchen und Hühnern angestellte Versuche vor, aus welchen hervorgeht, dass diese Tiere Pentosen verwerten können. Inwieweit die Pentosen als Glykogenbildner wirksam sind, ist dagegen eine strittige Frage (vergl. Kap. 8). Beim Menschen scheinen zwar die Pentosen resorbiert und zum Teil verwertet zu werden, sie gehen aber, selbst in kleinen Mengen eingenommen, zum Teil in den Harn über[4]). Nährwert der Pentosen.

Die natürlich vorkommenden Pentosen sind reduzierende Aldosen, die allgemein zu den mit Hefe nicht gärenden Zuckerarten gerechnet werden. Es liegen jedoch auch Beobachtungen vor (Salkowski, Bendix, Schöne und Tollens), nach denen auch Pentosen vergären können[5]). Von Fäulnisbakterien Eigenschaften

[1]) Salkowski u. Jastrowitz, Zentralbl. f. d. med. Wiss. 1892, S. 337 u. 593; Salkowski, Berlin. klin. Wochenschr. 1865; Bial, Zeitschr. f. klin. Med. **39**; Bial u. Blumenthal, Deutsch. med. Wochenschr. 1901, Nr. 2; Külz u. Vogel, Zeitschr. f. Biol. **32**.

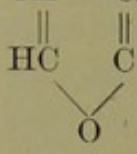
[2]) Hammarsten, Zeitschr. f. physiol. Chem. **19**; auch Salkowski, Berlin. klin. Wochenschr. 1895; Blumenthal, Zeitschr. f. klin. Med. **34**. 1898; Grund, Zeitschr. f. physiol. Chem. **35**; Bendix u. Ebstein, Zeitschr. f. allg. Physiol. **2**; Mancini, Chem. Zentralbl. 1906 Bd. **2**.

[3]) Stone, Amer. chem. Journ. **14**, zit. bei Neuberg u. Wohlgemuth, Zeitschr. f. physiol. Chem. **35**; Slowtzoff ebenda **34**; Salkowski ebenda **32**; Cremer, Zeitschr. f. Biol. **29** u. **42**; Neuberg u. Wohlgemuth l. c.

[4]) Vergl. Ebstein, Virchows Arch. **129**; Tollens, Ber. d. d. chem. Gesellsch. **29**, S. 1208; Cremer l. c.; Lindemann u. May, Deutsch. Arch. f. klin. Med. **56**; Salkowski, Zeitschr. f. physiol. Chem. **30**.

[5]) Salkowski ebenda **30**; Bendix, vergl. Chem. Zentralbl. 1900. I.; Schöne u. Tollens ebenda 1901. I.

werden sie leicht zersetzt. Mit Phenylhydrazin und Essigsäure geben sie gelbgefärbte, kristallisierende Osazone, die in heissem Wasser verhältnismässig leicht löslich sind und deren Schmelzpunkte und optisches Verhalten für die Erkennung der verschiedenen Pentosen wichtig sind. Beim Erhitzen mit Salzsäure liefern sie Furfurol aber keine Lävulinsäure. Aus dem Pentosemolekül entsteht hierbei unter Wasseraustritt das fünfgliederige Furfuran, dessen Aldehyd das Furfurol



ist. Das bei Destillation mit Salzsäure übergehende Furfurol kann mit Anilin- oder Xylidinazetatpapier, welches vom Furfurol schön rot gefärbt wird, nachgewiesen werden. Zur quantitativen Bestimmung kann man nach der Methode von Tollens das überdestillierte Furfurol mit Phlorogluzin in Phlorogluzid überführen und als solches wägen (vergl. Tollens und Kröber, Furfurolbildung. Grund, Bendix und Ebstein) oder nach Jolles mit Bisulfit und Zurücktitrierung mit Jodlösung bestimmen [1]). Bei Anwendung dieser Methoden ist indessen zu beachten, dass die Glukuronsäureverbindungen unter denselben Bedingungen ebenfalls Furfurol geben können. Als besonders brauchbare Pentosereaktionen sind die zwei folgenden von Tollens zu bezeichnen.

Die Orzin-Salzsäureprobe. Man vermischt die Lösung, bezw. das Wasser, in welches die Substanz eingetragen wurde, mit dem gleichen Volumen Orzinprobe konzentrierter Salzsäure, fügt etwas Orzin in Substanz hinzu und erhitzt. Bei Gegenwart von Pentose wird die Farbe der Lösung rötlichblau, später blaugrün, und bei spektroskopischer Untersuchung sieht man einen Absorptionsstreifen zwischen **C** und **D**. Kühlt man bis zur Lauwärme ab und schüttelt mit Amylalkohol, so erhält man eine blaugrüne Lösung, welche denselben Streifen zeigt.

Die Phlorogluzin-Salzsäureprobe wird in derselben Weise mit Anwendung von Phlorogluzin ausgeführt. Die beim Erhitzen schön kirschrot Phlorogluzinprobe. werdende Flüssigkeit wird bald trübe und ein Ausschütteln mit Amylalkohol ist deshalb hier besonders zweckmässig. Die rote amylalkoholische Lösung zeigt einen Streifen zwischen **D** und **E**. Die Orzinprobe ist aus mehreren Gründen besser als die Phlorogluzinprobe (Salkowski, Neuberg [2]). Über die Anwendbarkeit dieser Proben bei Harnuntersuchungen vergl. man Kap. 15.

Mehrere Modifikationen dieser Reaktionen sind vorgeschlagen worden. Brat [3]) hat durch Zusatz von NaCl und Erhitzen auf nur 90—95° C die Orzinreaktion verfeinert. Bial [4]) verwendet zu der Orzinprobe eine eisenchloridhaltige Salzsäure, wodurch jedoch die Reaktion eine fast zu grosse Empfindlichkeit erlangt. Bei Anwendung dieser Modifikation kann man bei zu starkem oder langdauerndem Erhitzen (1 1/2—2 Minuten) eine leicht zu verwechselnde

[1]) Bendix u. Ebstein l. c., wo man die Literatur findet; Jolles, Ber. d. d. chem. Gesellsch. **39** u. Zeitschr. f. anal. Chem. **46**.

[2]) Salkowski, Zeitschr. f. physiol. Chem. **27**; Neuberg ebenda **31**.

[3]) Zeitschr. f. klin. Med. **47**.

[4]) Deutsch. med. Wochenschr. 1902 u. 1903 und Zeitschr. f. klin. Med. **50**.

Reaktion auch mit Zuckern der Sechskohlenstoffreihe erhalten (BIAL, VAN LEERSUM[1]). Nach R. ADLER und O. ADLER kann man die Phlorogluzin- und Orzinprobe statt mit Salzsäure mit Eisessig und ein paar Tropfen Salzsäure ausführen. Dieselben Forscher benutzen ferner als Reagenz auf Pentosen ein Gemenge von gleichen Volumina Anilin und Eisessig. Nach Zusatz von ein wenig Pentose zu dem siedenden Gemenge erhält man eine prächtig rote Farbe von essigsaurem Furfurolanilin. A. NEUMANN[2]) stellt die Orzinprobe mit Eisessig und tropfenweisem Zusatz von konzentrierter Schwefelsäure an. Hierbei geben, bei genauem Einhalten der gegebenen Vorschriften, nicht nur die Pentosen, sondern auch Glukuronsäure, Glukose und Fruktose charakteristisch gefärbte Lösungen mit besonderen Absorptionsstreifen, welche zur Erkennung der verschiedenen Zuckern dienen können. FR. SACHS hat die BIALsche Probe nachgeprüft und besondere Vorschriften, namentlich um Verwechselung mit Glukuronsäure zu verhindern, gegeben. JOLLES[3]) fällt (aus Harn) die Pentosen als Osazone, destilliert den Niederschlag mit Salzsäure und prüft das Destillat mit BIALS Reagenz. Modifizierte Pentosenreaktionen.

Bei der Ausführung der obengenannten zwei Proben hat man zu beachten, dass die Glukuronsäure ganz dieselben Reaktionen gibt, und ferner, dass die Farben an und für sich nicht beweisend sind. Man darf deshalb nie die spektroskopische Prüfung unterlassen. Beide Proben sind übrigens mehr als orientierende als wie definitive Pentosenreaktionen aufzufassen, und behufs einer sicheren Erkennung der Pentosen muss man deshalb auch die Osazone oder andere Verbindungen derselben darstellen. Pentosenreaktionen.

Arabinosen. Die von NEUBERG aus Menschenharn isolierte Pentose ist r-Arabinose. Sie konnte aus dem Harne als Diphenylhydrazon isoliert werden, aus dem darauf durch Spaltung mit Formaldehyd die Arabinose regeneriert wurde. Die inaktive r-Arabinose scheint die bei Pentosurie regelmässig auftretende Pentose zu sein, und bisher ist nur in einem Falle (von R. LUZZATTO) l-Arabinose beobachtet worden. Die letztere soll dagegen nach Genuss von gewissen Früchten wie Pflaumen (in grösseren Mengen) in den Harn in kleinen Mengen übergehen können (C. BARSZCZEWSKI[4]). Arabinosen.

Die r-Arabinose kristallisiert, schmeckt rein süss und schmilzt bei 163—164° C. Ihr Diphenylhydrazon, welches nach NEUBERG und WOHLGEMUTH[5]) auch zur quantitativen Bestimmung verwendbar ist, schmilzt bei 206° C, ist unlöslich in kaltem Wasser und Alkohol, leicht löslich in Pyridin. Das Osazon schmilzt bei 166—168° C. r-Arabinose.

Die rechtsdrehende l-Arabinose erhält man durch Kochen von arabischem Gummi oder Kirschgummi mit verdünnter Schwefelsäure. Die d-Arabinose ist synthetisch dargestellt worden. Das Phenylosazon der l-Arabinose schmilzt bei 160°. Die in Tafeln oder Prismen kristallisierende l-Arabinose schmilzt bei etwa 164°. Sp. Drehung $(\alpha)\,D = +\,104{,}5°$. l-Arabinose.

Xylosen. Die einzige Organpentose, deren Isolierung bisher gelungen ist, ist die von NEUBERG aus dem Pankreasproteide und dann auch von

[1]) BIAL, Zeitschr. f. klin. Med. **50**; VAN LEERSUM, HOFMEISTERS Beiträge **5**.

[2]) R. u. O. ADLER, PFLÜGERS Arch. **106**; A. NEUMANN, Berlin. klin. Wochenschr. 1904.

[3]) FRITZ SACHS, Bioch. Zeitschr. **1** u. **2**; JOLLES ebenda **2** u. Zentralbl. f. inn. Med. 1907 u. Zeitschr. f. anal. Chem. **46**.

[4]) NEUBERG, Ber. d. d. chem. Gesellsch. **33**; LUZZATTO, HOFMEISTERS Beiträge **6** u. Arch. f. exp. Path. u. Pharm. 1908 Suppl. SCHMIEDEBERG-Festschr; BARSZCZEWSKI, MALYS Jahresb. **27**, S. 733.

[5]) Zeitschr. f. physiol. Chem. **35**.

Neuberg und Brahn (vergl. Kap. 3) aus Inosinsäure isolierte l-Xylose, welche also mit der im Pflanzenreiche weit verbreiteten, aus Holzgummi durch Kochen mit verdünnten Säuren erhältlichen Xylose identisch ist. Die Xylose kristallisiert, schmilzt bei 150—153° C, löst sich sehr leicht in Wasser, schwer in Alkohol und ist schwach rechtsdrehend, $(\alpha)\,D = +18{,}1^0$. Sie gibt ein Phenylosazon, welches bei 155—158° C schmilzt und ein, nach Tollens und Müther, bei 107—108° schmelzendes Diphenylhydrazon. Mit Bromwasser kann man nach Bertrand[1]) die Xylose in Xylonsäure, $CH_2(OH)[CH(OH)]_3COOH$, überführen, deren Bromkadmiumdoppelverbindung oder deren Bruzinsalz (Neuberg) zum Nachweis und zur Isolierung der l-Xylose geeignet ist.

Xylosen.

Hexosen ($C_6H_{12}O_6$).

Zu dieser Gruppe gehören die wichtigsten und am besten bekannten einfachen Zuckerarten. Die allermeisten übrigen, seit alters her als Kohlehydrate betrachteten Stoffe sind Anhydride derselben. Einige Hexosen, wie der Traubenzucker und der Fruchtzucker, kommen teils als solche in der Natur fertig gebildet vor und teils entstehen sie durch hydrolytische Spaltung anderer, mehr zusammengesetzten Kohlehydrate oder Glukoside. Andere, wie die Mannose oder Galaktose, entstehen durch hydrolytische Spaltung anderer Naturprodukte und wiederum einige, wie die Gulose, die Talose u. a., sind bisher nur künstlich gewonnen worden.

Vorkommen der Hexosen.

Alle Hexosen, wie auch die Anhydride derselben, geben beim Sieden mit passend verdünnten Mineralsäuren neben Ameisensäure und Huminsubstanzen Lävulinsäure, $C_5H_8O_3$. Die Hexosen sind, wie oben erwähnt wurde, zum Teil mit Hefe vergärbar.

Die Hexosen sind teils Aldosen und teils Ketosen. Zu jener Gruppe gehören Mannose, Glukose und Galaktose, zu dieser gehören die Fruktose (und die Sorbose).

Hexosen.

Die meisten und wichtigsten Synthesen von Kohlehydraten rühren von E. Fischer und seinen Schülern her und sie fallen hauptsächlich innerhalb der Hexosengruppe. Aus diesem Grunde muss hier die Synthese der Hexosen, wenn auch nur in grösster Kürze, besprochen werden.

Die erste künstliche Darstellung von Zucker rührt von Butlerów her. Bei der Behandlung von Trioxymethylen, einem Polymeren des Formaldehydes, mit Kalkwasser erhielt er nämlich einen schwach süss schmeckenden Sirup, Methylenitan. Von viel grösserer Bedeutung waren indessen die Arbeiten von O. Loew[2]), dem es gelang durch Kondensation von Formaldehyd bei Gegenwart von Basen ein Gemenge von mehreren Zuckerarten darzustellen, aus dem er einen gärungsfähigen, von ihm Methose genannten Zucker isolierte. Die wichtigsten und umfassendsten Zuckersynthesen rühren aber von E. Fischer[3]) her.

---

[1]) Neuberg, Ber. d. d. chem. Gesellsch. **35**; Tollens u. Müther ebenda **37**; G. Bertrand, Bull. soc. chim. (3) **5**.

[2]) Butlerow, Ann. d. Chem. u. Pharm. **120**, Compt. Rend. **53**; O. Loew, Journ. f. prakt. Chem. (N. F.) **33** u. Ber. d. d. chem. Gesellsch. **20**, **21** u. **22**.

[3]) Ber. d. d. chem. Gesellsch. **21** u. l. c. S. 189 dieses Buches.

Der Ausgangspunkt derselben ist die α-Akrose, die unter den Kondensationsprodukten des Formaldehydes vorkommt, die aber ihren Namen dadurch erhalten hat, dass sie aus Akroleinbromid durch Einwirkung von Basen entsteht (FISCHER). Man erhält sie auch neben β-Akrose durch Oxydation von Glyzerin mit Brom bei Gegenwart von Natriumkarbonat und Behandlung des entstandenen Gemenges mit Alkali. Bei der Oxydation mit Brom entsteht nämlich ein Gemenge von Glyzerinaldehyd, $CH_2OH.CH(OH).CHO$, und Dioxyazeton, $CH_2OH.CO.CH_2OH$, welche beide Stoffe als wahre Zucker — Glyzerosen oder Triosen — bezeichnet werden können. Durch die Alkalieinwirkung findet, wie es scheint, eine Kondensation zu Hexosen statt.

Die α-Akrose kann durch Umwandlung in ihr Osazon und Zurückverwandlung desselben in Zucker aus dem obigen Gemenge isoliert und rein gewonnen werden. Die α-Akrose ist wie es scheint identisch mit der r-Fruktose. Mit Hefe vergärt die eine Hälfte derselben, die linksdrehende d-Fruktose, während die rechtsdrehende l-Fruktose zurückbleibt. In dieser Weise gelingt also die Darstellung der r- und l-Fruktose. Synthesen der Hexosen.

Durch Reduktion der α-Akrose entsteht α-Akrit, welcher mit dem r-Mannit identisch ist. Durch Oxydation von r-Mannit erhält man r-Mannose, von welcher bei der Gärung nur die l-Mannose zurückbleibt. Durch weitere Oxydation liefert die r-Mannose r-Mannonsäure. Durch Überführung dieser Säure in Strychnin- oder Morphinsalz können durch fraktionierte Kristallisation die Salze der zwei aktiven Mannonsäuren getrennt werden. Aus diesen zwei Säuren, der d- und l-Mannonsäure, kann man die zwei entsprechenden Mannosen durch Reduktion gewinnen.

Aus der d-Mannose erhält man, mit dem Osazon als Zwischenstufe, die d-Fruktose, und es bleibt also nur noch übrig, die Entstehung der Glukosen zu besprechen. Die d- und l-Mannonsäuren gehen durch Erhitzen mit Chinolin zum Teil in d- und l-Glukonsäuren über, und durch Reduktion dieser Säuren erhält man d-, bezw. l-Glukose. Diese letztere stellt man indessen noch besser aus l-Arabinose durch die Zyanhydrinreaktion und mit der l-Glukonsäure als nächste Zwischenstufe dar. Aus der Verbindung der l- und d-Glukonsäure zu r-Glukonsäure erhält man durch Reduktion die r-Glukose. Synthesen.

Ein besonderes Interesse hat die künstliche Darstellung von Zucker durch Kondensation von Formaldehyd gewonnen, indem nämlich nach der Assimilationshypothese von BAEYER in der Pflanze bei der Reduktion der Kohlensäure zuerst Formaldehyd gebildet wird, aus dem darauf durch Kondensation der Zucker entstehen soll. Durch besondere Versuche an der Alge Spirogyra hat BOKORNY [1]) gezeigt, dass formaldehydschwefligsaures Natron von den lebenden Algenzellen gespalten wird. Das freigewordene Formaldehyd wird sofort zu Kohlehydrat kondensiert und als Stärke niedergeschlagen.

Unter den bisher bekannten Hexosen sind eigentlich nur die Glukose, Fruktose und Galaktose von physiologisch-chemischem Interesse, weshalb auch von den übrigen in dem Folgenden nur die Mannosen beiläufig erwähnt werden.

d-Glukose (Traubenzucker), auch Dextrose und Harnzucker genannt, findet sich reichlich in den Trauben und kommt ferner sehr häufig zugleich mit der d-Fruktose (Lävulose) in der Natur, wie in Honig, süssen Früchten, Samen, Wurzeln etc. vor. Bei Menschen und Tieren findet sie sich im Darmkanale während der Verdauung, ferner in geringer Menge in Blut und Lymphe und spurenweise auch in anderen tierischen Flüssigkeiten und Geweben. Im Harne kommt sie unter normalen Verhältnissen nur spurenweise, bei dem Diabetes dagegen in reichlicher Menge vor. d-Glukose entsteht auch durch hydrolytische Spaltung von Stärke, Dextrin und anderen zusammengesetzten Kohlehydraten wie auch durch Spaltung gewisser Glukoside. Die Frage, ob Zucker aus Eiweiss oder aus Fett im Tierkörper gebildet werden kann, ist streitig und soll in einem folgenden Kapitel (8) besprochen werden. Vorkommen der Glukose.

Die d-Glukose kristallisiert teils mit 1 Mol. Kristallwasser in warzigen Massen aus kleinen Blättchen oder Täfelchen und teils wasserfrei in feinen

[1]) Biol. Zentralbl. **12**, S. 321 u. 481.

Kristalle. Nadeln oder Prismen. Die kristallwasserhaltige Glukose schmilzt schon unter 100° C und verliert das Kristallwasser bei 110° C. Die wasserfreie schmilzt bei 146° C und geht bei 170° C unter Wasserabgabe in das Anhydrid Glukosan, $C_6H_{10}O_5$, über. Bei stärkerem Erhitzen geht sie in Karamel über und wird dann weiter zersetzt.

Eigenschaften. Die Glukose ist in Wasser leicht löslich. Diese Lösung, welche weniger stark süss schmeckt als eine Rohrzuckerlösung entsprechender Konzentration, ist rechtsdrehend und zeigt starke Birotation. Die sp. Drehung ist von der Konzentration abhängig, indem sie nämlich mit steigender Konzentration zunimmt. In einer 10prozentigen Lösung von wasserfreier Glukose wird jedoch allgemein (α) D zu $+ 52{,}5^0$ bei 20° C angegeben[1]). Die Glukose löst sich wenig in kaltem, leichter in siedend heissem Alkohol. 100 Teile Alkohol vom sp. Gewicht 0,837 lösen bei $+ 17{,}5^0$ C 1,95 und im Sieden 27,7 Teile wasserfreie Glukose (Anthon)[2]). In Äther ist die Glukose unlöslich.

Setzt man einer alkoholischen Glukoselösung eine alkoholische Ätzkalilösung zu, so scheidet sich ein amorpher Niederschlag von unlöslichem Zuckerkali aus. Beim Erwärmen zersetzt sich das Zuckerkali leicht unter Gelb- oder Braunfärbung und hierauf gründet sich die Mooresche Zuckerprobe. Die Glukose geht auch Verbindungen mit Kalk und Baryt ein.

Die Mooresche Zuckerprobe. Versetzt man eine Glukoselösung mit etwa 1/4 Volumen Kali- oder Natronlauge und erwärmt, so wird die Lösung erst gelb, dann orange, darauf gelbbraun und zuletzt dunkelbraun. Sie riecht gleichzeitig auch schwach nach Karamel, und dieser Geruch wird nach dem Ansäuern noch deutlicher[3]).

Die Mooresche Zuckerprobe.

Mit NaCl geht die Glukose mehrere kristallisierende Verbindungen ein, von denen die am leichtesten zu erhaltende, $(C_6H_{12}O_6)_2 . NaCl + H_2O$, grosse, ungefärbte, sechsseitige Doppelpyramide oder Rhomboeder mit 13,52 p. c. NaCl darstellt.

Mit Bierhefe geht die Glukose, wie oben angegeben, in neutraler oder von organischer Säure sehr schwach saurer Lösung in Alkoholgärung über. $C_6H_{12}O_6 = 2C_2H_5OH + 2CO_2$. Bei Gegenwart von saurer Milch oder von Käse geht sie, besonders bei Gegenwart einer Base wie ZnO oder $CaCO_3$, in Milchsäuregärung über. Die Milchsäure kann dann ihrerseits wieder in Buttersäuregärung übergehen: $2C_3H_6O_3 = C_4H_8O_2 + 2CO_2 + 4H$.

Gärung der Glukose.

Die Glukose reduziert in alkalischer Flüssigkeit mehrere Metalloxyde, wie Kupferoxyd, Wismutoxyd, Quecksilberoxyd, und hierauf gründen sich einige wichtigere Zuckerreaktionen[4]).

[1]) Genaueres hierüber findet man bei Tollens: Handb. der Kohlehydrate. 2. Aufl. S. 44.

[2]) Zitiert nach Tollens Handb.

[3]) Über die bei Einwirkung von Alkali entstehenden Produkte vergl. man: Framm, Pflügers Arch. **64**; J. U. Nef, Annal. d. Chem. u. Pharm. **357**; Buchner u. Meisenheimer, Ber. d. d. chem. Gesellsch. **39**; Meisenheimer ebenda **41**.

[4]) Über die hierbei enstehenden Produkte vergl. man: J. Nef, Annal. d. Chem. u. Pharm. **357**.

Die Trommersche Probe gründet sich auf der Eigenschaft des Zuckers, Kupferoxydhydrat in alkalischer Lösung zu Oxydul zu reduzieren. Man versetzt die Zuckerlösung mit etwa $^1/_5$—$^1/_8$ Vol. Natronlauge und fügt dann vorsichtig eine verdünnte Kupfersulfatlösung zu. Das Kupferoxydhydrat wird hierbei zu einer schön lazurblau gefärbten Flüssigkeit gelöst und man fährt mit dem Zusatze des Kupfersalzes fort, bis eine sehr kleine Menge Hydrat in der Flüssigkeit ungelöst bleibt. Man erwärmt darauf, und es scheidet sich dann schon unterhalb der Siedehitze gelbes Oxydulhydrat oder rotes Oxydul aus. Setzt man zu wenig Kupfersalz zu, so wird die Probe durch das Auftreten der Moore schen Reaktion missfarbig braun gefärbt, während umgekehrt bei Zusatz von überschüssigem Kupfersalz das überschüssige Hydrat beim Sieden in ein wasserärmeres, schwarzbraunes Hydrat sich umsetzt und dadurch die Probe stört. Um diese Unannehmlichkeiten zu vermeiden, kann man als Reagenz die sog. Fehling sche Flüssigkeit verwenden. Dieses Reagenz erhält man, wenn man gleiche Volumina einer alkalischen Seignettesalzlösung (173 g Seignettesalz und etwa 50—60 g NaOH im Liter) und einer Kupfersulfatlösung (34,65 g kristallisiertes Kupfersulfat im Liter) eben vor dem Gebrauche vermischt. Diese Lösung (Fehling sche Lösung) wird beim Sieden nicht reduziert oder merkbar verändert, das Tartrat hält das überschüssige Kupferoxydhydrat in Lösung und ein Überschuss des Reagenzes wirkt also nicht störend. Bei Gegenwart von Zucker findet dagegen Reduktion statt.

Die Trommersche Probe.

Nach St. Benedikt[1]) wird die Trommer sche Probe viel empfindlicher, wenn man statt Natronlauge Natriumkarbonat zur Darstellung der Fehling schen Lösung verwendet.

Die Böttger-Alméns che Probe gründet sich auf der Eigenschaft der Glukose, Wismutoxyd in alkalischer Flüssigkeit zu reduzieren. Das geeignetste Reagenz erhält man nach der, von Nylander[2]) nur unbedeutend veränderten Angabe Alméns durch Auflösen von 4 g Seignettesalz in 100 Teilen Natronlauge von 10 p. c. NaOH und Digerieren mit 2 g Bismuthum subnitricum auf dem Wasserbade, bis möglichst viel von dem Wismutsalze gelöst worden ist. Setzt man einer Traubenzuckerlösung etwa $^1/_{10}$ Vol. oder bei grossem Zuckergehalte eine etwas grössere Menge dieser Lösung zu und kocht etwa zwei Minuten, so färbt sich die Flüssigkeit erst gelb, dann gelbbraun und zuletzt fast schwarz, und nach einiger Zeit setzt sie einen schwarzen Bodensatz von Wismut (?) ab.

Die Böttger-Alménsche Probe.

Auf der Fähigkeit der Glukose, eine alkalische Quecksilberlösung beim Sieden zu reduzieren, basieren die Reaktion von Knapp mit einer alkalischen Quecksilberzyanid- und die von Sachsse mit einer alkalischen Jodquecksilberkaliumlösung.

Beim Erwärmen mit essigsaurem Phenylhydrazin gibt eine Traubenzuckerlösung eine in feinen gelben Nadeln kristallisierende, in Wasser fast

[1]) Journ. of biol. Chem. 3.

[2]) Zeitschr. f. physiol. Chem. 8.

unlösliche, in siedendem Alkohol aber lösliche und aus der mit Wasser versetzten alkoholischen Lösung beim Entweichen des Alkohols wieder sich ausscheidende Fällung von Phenylglukosazon (vergl. S. 194). Diese Verbindung schmilzt in reinem Zustande bei gegen 205° C. Hierbei ist indessen zu beachten, dass ihr Schmelzpunkt ebenso wie derjenige anderer Osazone mit der Geschwindigkeit des Erhitzens, der Weite des Röhrchens und der Dicke der Glaswand etwas wechseln kann[1]). Das Osazon löst sich leicht in Pyridin (0,25 g in 1 g), scheidet sich aber auf Zusatz von Benzol, Ligroin oder Äther aus dieser Lösung wieder kristallinisch ab. Dieses Verhalten kann nach NEUBERG[2]) zur Reinigung des Osazons benutzt werden. Von Interesse sind ferner auch das Diphenyl- und das Methylphenylhydrazon.

Osazone und Hydrazone.

Von Bleizuckerlösung wird die Glukose nicht, von ammoniakalischem Bleiessig dagegen ziemlich vollständig gefällt. Beim Erwärmen färbt sich der Niederschlag fleischfarben bis rosarot. Reaktion von RUBNER[3]).

Verhalten zu Benzoylchlorid und Alkali.

Versetzt man eine wässerige Lösung von Glukose mit Benzoylchlorid und einem Überschuss von Natronlauge und schüttelt, bis der Geruch nach Benzoylchlorid verschwunden ist, so entsteht ein in Wasser und in der Lauge unlöslicher Niederschlag von den schon oben genannten Benzoesäureestern der Glukose (BAUMANN[4]).

Naphtholprobe.

Versetzt man 1/2 ccm einer verdünnten wässerigen Glukoselösung mit 1 Tropfen einer 10prozentigen Lösung von α-Naphtol in azetonfreiem Alkohol und lässt darauf 1 ccm konzentrierter Schwefelsäure langsam zufliessen, so wird die Berührungsschicht schön rotviolett, und beim Umschütteln nimmt das Gemenge eine schöne rotviolette Farbe an (MOLISCH). Die Reaktion beruht nach REINBOLD[5]) darauf, dass zuerst eine flüchtige Substanz gebildet wird, die mit α-Naphthol und Schwefelsäure in der Wärme einen bläulich violetten Farbenton gibt. Bei stärkerem Erwärmen wird auch Furfurol, welches eine himbeerrote bis rubinrote Farbe gibt, gebildet.

Zuckerreaktionen.

Diazobenzolsulfosäure gibt in einer, mit fixem Alkali alkalisch gemachten Zuckerlösung nach 10—15 Minuten eine rote, allmählich etwas violett werdende Farbe. Orthonitrophenylpropiolsäure liefert mit wenig Zucker und kohlensaurem Natron beim Sieden Indigo, welcher von überschüssigem Zucker in Indigweiss übergeführt wird. Eine alkalische Traubenzuckerlösung wird beim Erwärmen und Zusatz von verdünnter Pikrinsäurelösung tief rot. Das Verhalten der Glukose bei einigen Pentosenreaktionen ist schon oben (S. 199) besprochen worden.

Zu der näheren Ausführung der obengenannten Reaktionen werden wir in einem folgenden Kapitel (über den Harn) zurückkommen.

---

[1]) Vergl. E. FISCHER, Ber. d. d. chem. Gesellsch. **41**.

[2]) Ber. d. d. chem. Gesellsch. **32**, S. 3384.

[3]) Zeitschr. f. Biol. **20**.

[4]) Ber. d. d. chem. Gesellsch. **19**. Vergl. auch KUENY, Zeitschr. f. physiol. Chem. **14** und SKRAUP, Wien. Sitz.-Ber. **98** (1888).

[5]) MOLISCH, Monatsh. f. Chem. **7** und Zentralbl. f. d. med. Wiss. 1887, S. 34 u. 49; REINBOLD, PFLÜGERs Arch. **103**.

Die Darstellung von reiner Glukose geschieht am einfachsten durch Inversion von Rohrzucker nach der folgenden, von SOXHLET und TOLLENS etwas abgeänderten Methode von SCHWARZ[1]).

Man versetzt 12 Liter Alkohol von 90 p. c. mit 480 ccm rauchender Salzsäure, erwärmt auf 45—50° C, trägt 4 Kilo gepulverten Rohrzucker allmählich ein und lässt nach 2 Stunden, nach welcher Zeit der Zucker gelöst und invertiert ist, erkalten. Man rührt darauf etwas Glukosenanhydrid ein, um die Kristallisation anzuregen, saugt nach einigen Tagen das Glukosepulver mit der Luftpumpe ab, wäscht mit verdünntem Alkohol die Salzsäure weg und kristallisiert aus Alkohol oder Methylalkohol um. Nach TOLLENS ist es hierbei am besten, den Zucker in der Hälfte seines Gewichtes an Wasser im Wasserbade zu lösen und das doppelte Volumen von 90—95 prozentigem Alkohol hinzuzufügen. Darstellung der Glukose.

Zum Nachweis der Glukose in tierischen Flüssigkeiten oder Gewebeextrakten dienen die obengenannten Reduktionsproben, die optische Untersuchung, die Gärungs- und die Phenylhydrazinprobe. Bezüglich der quantitativen Bestimmungsmethoden wird auf das Kapitel über den Harn verwiesen. In eiweisshaltigen Flüssigkeiten muss zuerst das Eiweiss durch Koagulation in der Siedehitze unter Essigsäurezusatz oder durch Ausfällen mit Alkohol oder Metallsalzen entfernt werden. Hinsichtlich der Schwierigkeiten, die hierbei bei Verarbeitung von Blut und serösen Flüssigkeiten entstehen, wird auf grössere Handbücher verwiesen. Nachweis der Glukose.

Mannose. Die d-Mannose, auch Seminose genannt, entsteht neben d-Fruktose bei vorsichtiger Oxydation von d-Mannit. Man erhält sie aber auch durch Hydrolyse natürlicher Kohlehydrate wie Salepschleim und Reservezellulose (besonders aus Steinnussspänen). Sie ist rechtsdrehend, gärt leicht mit Bierhefe, gibt ein in Wasser schwer lösliches Hydrazon und ein mit dem aus d-Glukose entstehenden identisches Osazon. Mannose.

d-Galaktose (nicht zu verwechseln mit Laktose oder Milchzucker) entsteht durch hydrolytische Spaltung von Milchzucker und durch Hydrolyse von vielen anderen Kohlehydraten, besonders Gummiarten und Schleimstoffen. Sie entsteht auch beim Erhitzen des aus dem Gehirne darstellbaren stickstoffhaltigen Glukosides Zerebron mit verdünnter Mineralsäure. Galaktose.

Sie kristallisiert in Nadeln oder Blättchen, die bei 168° C schmelzen. In Wasser löst sie sich etwas schwerer als Glukose. Sie ist stark rechtsdrehend, (α) D nach NEUBERG[2]) $= +81°$. Mit gewöhnlicher Hefe kann die Galaktose zwar langsam aber fast vollständig vergären. Sie vergärt durch eine grosse Anzahl Hefearten (E. FISCHER und TIERFELDER), nicht aber, was für physiologisch chemische Untersuchungen wichtig ist, durch Saccharomyces apiculatus[3]). Sie reduziert FEHLINGS Lösung etwas schwächer als Glukose, und 10 ccm dieser Lösung entsprechen nach SOXHLET 0,0511 g Galaktose in 1%-iger Lösung. Ihr Phenylosazon, welches in heissem Wasser sehr wenig, in heissem Alkohol dagegen verhältnismässig leicht löslich ist, schmilzt nach NEUBERG[2]) bei 196—197° C. Seine Lösung in Eisessig ist optisch inaktiv. Bei der Probe mit Salzsäure und Phlorogluzin gibt die Galaktose eine ähnliche Farbe wie die Eigenschaften.

[1]) TOLLENS, Handb. der Kohlehydrate. 2. Aufl. 1. S. 39.
[2]) Vergl. C. OPPENHEIMER, Handb. d. Bioch. Bd. 1, S. 197.
[3]) Vergl. F. VOIT, Zeitschr. f. Biol. 28 u. 29.

Pentosen; die Lösung zeigt aber nicht das Band im Spektrum. Bei der Oxydation gibt die Galaktose erst Galaktonsäure und dann Schleimsäure, welch letztere auch zum Nachweis der Galaktose dienen kann.

d-Fruktose (Fruchtzucker), auch Lävulose genannt, kommt, wie schon oben hervorgehoben wurde, mit Glukose gemengt reichlich verbreitet in dem Pflanzenreiche und auch im Honig vor. Sie entsteht bei der hydrolytischen Spaltung des Rohrzuckers und mehrerer anderen Kohlehydrate, wird aber besonders leicht durch hydrolytische Spaltung des Inulins gewonnen. In einigen Fällen ist bei Diabetes mellitus ihr Vorkommen im Harne erwiesen worden. Neuberg und Strauss[1]) haben diesen Zucker auch in einigen Fällen in Blutserum und Exsudaten von Menschen nachweisen können.

Fruktose.

Die Fruktose kristallisiert verhältnismässig schwer in derben Krusten oder Warzen oder in feinen Nadeln. C. Mörner[2]) erhielt Kristalle von 2—3 mm Grösse, welche dem rhombischen Systeme angehörten und bei 100° C weder schmolzen noch an Gewicht verloren. Schmelzpunkt gegen 110° C. In Wasser löst sich die Fruktose leicht, in kaltem absolutem Alkohol fast gar nicht, in siedendem dagegen ziemlich reichlich. Die Lösung in Wasser ist linksdrehend. C. Mörner fand für die Konzentrationen 10 und 20 p. c. $(\alpha)\,D = -93°$, bezw. — 94,1°. Mit Hefe vergärt die Fruktose und sie gibt dieselben Reduktionsproben und dasselbe Osazon wie die Glukose. Mit Kalk gibt sie Verbindungen, die schwerlöslicher als die entsprechenden Glukoseverbindungen sind. Ihre Lösung wird weder von Bleizucker noch von Bleiessig gefällt.

Die Fruktose reduziert Kupfer weniger stark als die Glukose. Unter gleichen Bedingungen verhält sich die Reduktionsfähigkeit der Glukose zu der der Fruktose wie 100 : 92,08.

Zur Erkennung der Fruktose und solcher Zuckerarten, die bei ihrer Spaltung Fruktose liefern, kann man die Reaktion von Seliwanoff mit Salzsäure und Resorzin benutzen. Zu einigen ccm eines Gemenges von Salzsäure und Wasser setzt man eine kleine Menge der Zuckerlösung oder des Zuckers in Substanz, fügt einige Kriställchen Resorzin hinzu und erhitzt. Die Flüssigkeit wird hierbei schön tiefrot und setzt allmählich einen in Alkohol mit schön roter Farbe löslichen Niederschlag ab. Nach Ofner[3]) darf das Gemenge nicht mehr als 12 p. c. Chlorwasserstoff enthalten und das Kochen soll nicht länger als 20 Sekunden fortdauern, weil bei zu starkem Säuregehalte und zu anhaltendem Erhitzen auch Glukose, Mannose und sogar Maltose eine ähnliche Reaktion geben können. R. und O. Adler[4]) stellen die Reaktion mit Eisessig, einigen Tropfen Salzsäure und etwas Resorzin an, wobei man die Reaktion nicht mit Aldosen erhalten soll. Die Seliwanoffsche Reaktion, welche man

Reaktion von Seliwanoff.

[1]) Zeitschr. f. physiol. Chem. **36**, wo man auch die ältere Literatur findet.
[2]) Svensk Farmac. Tidskr. Nr. 6, 1907; Vergl. auch Malys Jahresb. Bd. **37**, S. 95.
[3]) Monatsh. f. Chem. **25**.
[4]) Vergl. Fussnote 2, S. 199.

mit der spektroskopischen Untersuchung nach Rosin kombinieren kann, ist bei richtiger Ausführung nach Neuberg[1]) eine allgemeine Ketosenreaktion. Bezüglich ihrer Brauchbarkeit bei Harnuntersuchungen vergleiche man Kapitel 15.

Naphthoresorzinreaktion.

Die Naphthoresorzinreaktion von B. Tollens und F. Rorive[2]) führt man in der Weise aus, dass man einige Körnchen des Zuckers und zirka die gleiche Menge Naphthoresorzin mit ungefähr 10 ccm eines Gemenges gleicher Volumina Wasser und konzentrierter Salzsäure von 1,19 spez. Gewicht langsam über einer kleinen Flamme zum Kochen erhitzt und dies 1—3 Minuten gelinde anhält. Die Flüssigkeit wird mehr purpur- oder violettgefärbt als bei der Selivanoffschen Resorzinprobe. Im Spektrum sieht man ein schwaches Band im Grün.

Nachweis.

Von besonderem Wert für die Abscheidung und den Nachweis der Fruktose ist nach Neuberg[3]) das Methylphenylhydrazin, welches mit ihr das charakteristische Fruktosemethylphenylosazon gibt. Dieses Osazon, aus Alkohol umkristallisiert, hat den Schmelzpunkt 153°. Im Pyridinalkoholgemisch (0,2 g Osazon in 4 ccm Pyridin + 6 ccm absolutem Alkohol) zeigt es eine Rechtsdrehung = 1° 40′.

Osazon.

Gegen die Brauchbarkeit des Methylphenylhydrazins zum Nachweis der Fruktose hat indessen Ofner Einwände erhoben. Er hat nämlich auch mit Glukose und Methylphenylhydrazin das Osazon erhalten, wenn auch das letztere viel rascher aus Fruktose als aus Glukose gebildet wird. Erst wenn die Ausscheidung von Osazonkristallen mit dem Methylphenylhydrazin nach Zusatz von Essigsäure innerhalb von höchstens 5 Stunden bei Zimmertemperatur sich vollzogen hat, ist nach Ofner[4]) die Gegenwart von Fruktose sicher bewiesen.

Auch die Brauchbarkeit der sekundären, asymmetrischen Hydrazine als allgemeines Reagenz auf Ketosen und als Mittel zur Trennung derselben von den Aldosen wird von Ofner bestritten.

Die Fruktose wird, wie oben gesagt, am besten durch hydrolytische Spaltung von Inulin, durch Erwärmen mit schwach säurehaltigem Wasser, gewonnen.

Sorbose.

d-Sorbose hat man eine andere Ketose genannt, die aus Vogelbeersaft unter gewissen Bedingungen erhalten wird. Sie kristallisiert, ist linksdrehend und kann durch Reduktion in d-Sorbit übergeführt werden.

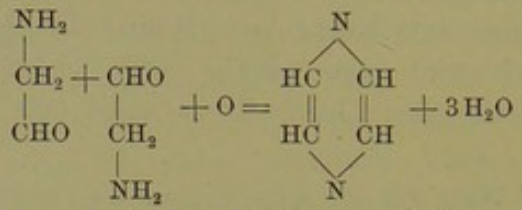
Anhang zu den Monosacchariden.

a) Aminozucker.

Als Zwischenglieder zwischen Kohlehydraten und Oxyaminosäuren sind die Aminozucker von grossem physiologischem Interesse, und dieses Interesse

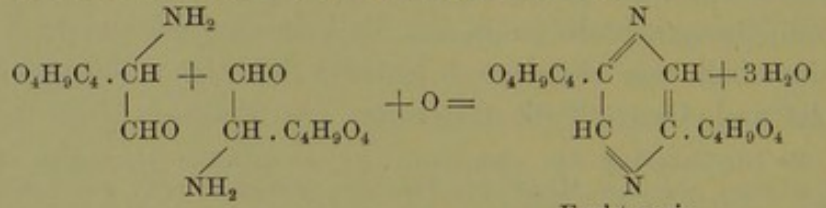
[1]) Zeitschr. f. physiol. Chem. **31**; Rosin ebenda **38**.
[2]) Ber. d. d. chem. Gesellsch. **41**, S. 1783 u. Tollens ebenda S. 1788.
[3]) Ber. d. d. chem. Gesellsch. **35**; ferner Neuberg und Strauss ebenda **36**.
[4]) Ber. d. d. chem. Gesellsch. **37** und Zeitschr. f. physiol. Chem. **45**.

ist noch grösser geworden, nachdem es NEUBERG als erstem gelungen ist, aus Glykokoll und dann auch aus anderen Aminosäuren die entsprechenden Amino-
Amino-aldehyde. aldehyde darzustellen. Aus dem Glykokolläthylester in saurer Lösung erhielt NEUBERG[1]) mit Natriumamalgam den Aminoazetaldehyd $NH_2 . CH_2 . CHO$. Dieser Aldehyd ist sehr unbeständig, er neigt zu Kondensation unter Ringschluss und aus ihm erhielt NEUBERG durch Oxydation mit Sublimat und Natronlauge Pyrazin nach dem Schema



Durch diese Neigung zum Ringschluss kommt der Aminoazetaldehyd, wie die Aminoaldehyde überhaupt, wie NEUBERG betont hat in nahe Beziehung zu vielen Ringsystemen, wie Imidazol, Piperazin, Pyrazin, Pyridin u. a. und damit auch zu den Alkaloiden.

Wie der Aminoaldehyd können auch die Aminozucker unter Ringschluss zusammentreten, und dies scheint der Fall zu sein bei der unter Luftzutritt
Fruktosazin aus Glukosamin. stattfindenden Zersetzung des freien Glukosamins in wässeriger Lösung (LOBRY DE BRUYN). Hierbei entsteht nämlich wie STOLTE[2]) fand, 2,5 Ditetraoxybutylpyrazin (= Fruktosazin) nach dem folgenden Schema.



Fruktosazin.

Das 2,5-Ditetraoxybutylpyrazin, welches STOLTE nach dem Verfahren von LOBRY DE BRUYN[3]) aus Fruktose in methylalkoholischer Lösung und Ammoniak erhielt und welches er der Kürze halber Fruktosazin nennt, kann ausserhalb des Tierkörpers zu 2,5-Pyrazindikarbonsäure oxydiert werden.

Dieselbe Säure kann im Tierkörper (Kaninchen), wenn auch nicht konstant, nach Eingabe von Fruktosazin gebildet werden. Sie geht auch nach intravenöser Einspritzung von d-Fruktose und Glykokoll beim Kaninchen in den Harn über (SPIRO), ein Verhalten, welches
Pyrazin-dikarbon-säure. SPIRO als einen Beweis dafür, dass Kohlehydrate im Stoffwechsel mit Abbauprodukten des Eiweisses reagieren können, deutet. Die Versuche von STOLTE zur Entscheidung der Frage, ob im Tierkörper der Abbau des Glukosamins über das Fruktosazin geht, führten zuerst zu keinen eindeutigen Resultaten. Seine neuesten Untersuchungen[4]) zeigten dagegen, dass beim Kaninchen als Oxydationsprodukt 2-Oxymethylpyrazin-5-Karbonsäure gebildet wird, die ausserhalb des Körpers zu Pyrazin- 2,5-Dikarbonsäure oxydiert werden kann.

Pentosamine sollen nach OFFER[5]) in der Pferdeleber vorkommen. Ein solches, von ihm als Dipentosamin bezeichnetes Pentosederivat, $(C_5H_7O_3 . NH_2)_2 + H_2O$, soll neben einem

[1]) Ber. d. d. chem. Gesellsch. **41**.

[2]) HOFMEISTERS Beiträge **11**.

[3]) Zitiert nach K. STOLTE, HOFMEISTERS Beiträge **11**.

[4]) SPIRO, HOFMEISTERS Beiträge **10**, S. 283; STOLTE, Bioch. Zeitschr. **12**.

[5]) HOFMEISTERS Beiträge **8**.

anderen, welches vielleicht ein diazetyliertes Dipentosamin $2(CH_3 . CO)C_{10}H_{18}N_2O_7$? ist, in der Leber vorkommen. Das erstere gibt Pentosenreaktionen und es reduziert die FEHLINGsche Lösung erst nach dem Sieden mit einer Säure. Der einzige, in tierischen Organen ganz unbestritten nachgewiesene Aminozucker ist das Glukosamin. Pentosamine.

d-Glukosamin (Chitosamin) $C_6H_{13}NO_5 = \begin{matrix} CH_2OH \\ (CH . OH)_3 \\ CH . NH_2 \\ CHO \end{matrix}$, dessen synthetische Darstellung schon in dem Vorigen (S. 193) besprochen wurde, ist zuerst von LEDDERHOSE[1]) aus Chitin durch Einwirkung konzentrierter Salzsäure dargestellt worden. In neuerer Zeit hat man es als Spaltungsprodukt aus mehreren Muzinsubstanzen und Eiweissstoffen erhalten (vergl. Kap. 3 S. 84 und 161). Das Glukosamin ist, wie E. FISCHER und LEUCHS[2]) gezeigt haben, ein Derivat der Glukose oder der d-Mannose, wahrscheinlich der Glukose, und zwar ein α-Aminozucker. Glukosamin. Chitosamin.

Die freie Base, welche in Nadeln kristallisieren kann, ist leicht löslich in Wasser mit alkalischer Reaktion und zersetzt sich rasch. Das charakteristische chlorwasserstoffsaure Salz bildet farblose, luftbeständige Kristalle, die in Wasser leicht, in Alkohol sehr schwer und in Äther nicht löslich sind. Die Lösung ist rechtsdrehend, $(\alpha)\,D = +\,70{,}15$ à $74{,}64^0$ bei verschiedener Konzentration[3]). Das Glukosamin wirkt reduzierend wie die Glukose und gibt dasselbe Osazon, gärt aber nicht. Mit Benzoylchlorid und Natronlauge gibt es kristallisierbare Ester. In alkalischer Lösung gibt es mit Phenylisozyanat eine Verbindung, die durch Essigsäure in ihr Anhydrid übergeführt wird und zur Abscheidung und zum Nachweis des Glukosamins wertvoll ist (STEUDEL)[4]). Durch Oxydation mit Salpetersäure liefert es Norisozuckersäure, welche als Bleisalz abgetrennt werden kann und deren in Wasser schwerlösliche Salze mit Cinchonin oder Chinin man ebenfalls sehr vorteilhaft zur Erkennung des Glukosamins benutzt (NEUBERG und WOLFF)[5]). Bei der Oxydation mit Brom entsteht Chitaminsäure (d-Glukosaminsäure), welche durch salpetrige Säure in Chitarsäure, $C_6H_{10}O_6$, übergeht. Durch Einwirkung von salpetriger Säure auf Glukosamin kann man den nicht gärenden Zucker Chitose erhalten. Eigenschaften u. Verbindungen.

Eine Reaktion, welche nicht dem freien Glukosamin wohl aber den Muzinen und anderen Proteinstoffen, welche ein azetyliertes Glukosamin enthalten, zukommt, ist die Reaktion von EHRLICH[6]), welche darin besteht, dass die fraglichen Substanzen, nach vorhergehender Behandlung mit Alkali, mit einer salzsauren Lösung von Dimethylaminobenzaldehyd erwärmt, eine prachtvolle rote Farbe geben. Reaktion von Ehrlich.

Die Darstellung des Glukosamins geschieht am besten aus entkalkten Hummerschalen mit heisser konzentrierter Salzsäure (vergl. HOPPE-SEYLER-

[1]) Zeitschr. f. physiol. Chem. **2** u. **4**.

[2]) Ber. d. d. chem. Gesellsch. **36**.

[3]) Vergl. hierüber HOPPE-SEYLER-THIERFELDERs Handb. 8. Aufl. SUNDWIK, Zeitschr. f. physiol. Chem. **34**.

[4]) Zeitschr. f. physiol. Chem. **34**.

[5]) Ber. d. d. chem. Gesellsch. **34**.

[6]) Med. Woche 1901, Nr. 15, zit. nach LANGSTEIN, Ergebn. d. Physiol. I. Abt. 1, S. 88.

Thierfelders Handbuch 8. Aufl.). Bezüglich seiner Darstellung aus Proteinsubstanzen wird auf die, Seite 84 Fussnote 1 zitierten Arbeiten hingewiesen.

Albamin. **Albamin** (Diglukosamin) $(C_6H_{11}O_4N)_2 + H_2O$ hat S. Fränkel[1]) einen Stoff genannt, den er bei der Hydrolyse von Ovalbumin mit Baryt wie bei der Verdauung desselben isolieren konnte. Das Albamin war amorph, rechtsdrehend und reduzierte erst nach dem Sieden mit Säure. Als hydrolytisches Spaltungsprodukt gab es d-Glukosamin.

Galaktosamin. **Galaktosamin** glaubten Schulz und Ditthorn in einem Glykoproteid der Eiweissdrüse des Frosches nachweisen zu können. Ganz sicher anerkannt scheint der Befund nicht zu sein. Durch Hydrolyse der schleimigen Umhüllung von Froscheiern erhielten A. v. Ekenstein und J. Blanksma[2]) Galaktose.

b) Glukuronsäuren.

Die im Tierkörper sowohl physiologisch wie pathologisch vorkommenden Glukuronsäuren sind gepaarte Säuren, die in dem Kap. 15 (Harn) näher besprochen werden sollen. Hier wird nur im Anschluss an die Kohlehydrate die d-Glukuronsäure beschrieben.

d-Glukuronsäure, $C_6H_{10}O_7 = \begin{matrix}\text{CHO}\\(\text{CH}\,.\,\text{OH})_4\\\text{COOH}\end{matrix}$, ist ein Derivat der Glukose

Glukuronsäure. und sie ist von E. Fischer und Piloty[3]) durch Reduktion der Zuckerlaktonsäure synthetisch dargestellt worden. Bei ihrer Oxydation mit Brom entsteht Zuckersäure, bei ihrer Reduktion Gulonsäurelakton. Durch fermentative Kohlensäureabspaltung mittelst Fäulnisbakterien haben Salkowski und Neuberg[4]) aus Glukuronsäure l-Xylose erhalten.

In freiem Zustande ist die Glukuronsäure nicht im Tierkörper gefunden worden. Als gepaarte Säure, Phenol- und wahrscheinlich auch Indoxyl- und Skatoxylglukuronsäure, kommt sie in geringer Menge im normalen Harne vor (Mayer und Neuberg). In viel grösserer Menge geht sie als gepaarte Säure nach Einnahme von mehreren aromatischen und auch fetten Substanzen, darunter z. B. Kampfer oder Chloralhydrat, in den Harn über. Sie wurde auch zuerst von Schmiedeberg und Meyer aus Kamphoglukuronsäure und dann von v. Mehring[5]) aus Urochloralsäure durch Spaltung mit verdünnter Säure gewonnen. Nach P. Mayer[6]) nimmt die Oxydation der Glukose zum Teil ihren Weg über Glukuronsäure und Oxalsäure, und deshalb kann nach ihm auch eine vermehrte Ausscheidung gepaarter Glukuronsäuren in gewissen Fällen der Ausdruck einer unvollkommenen Oxydation der Glukose sein (vergl. Kap. 15). Ge-

Vorkommen.

[1]) Monatsh. f. Chem. **19**.

[2]) Schulz u. Ditthorn, Zeitschr. f. physiol. Chem. **29**; Ekenstein u. Blanksma, Chem. Zentralbl. 1907. Bd. **2**, S. 1001.

[3]) Ber. d. d. chem. Gesellsch. **24**.

[4]) Zeitschr. f. physiol. Chem. **36**.

[5]) Mayer u. Neuberg, Zeitschr. f. physiol. Chem. **29**; Schmiedeberg u. Meyer ebenda **3**; v. Mering ebenda **6**.

[6]) Zeitschr. f. klin. Med. **47**. Bezüglich abweichender Angaben vergl. man Kap. 15.

paarte Glukuronsäuren kommen auch regelmässig im Blute (P. Mayer, Lépine und Boulud [1]), angeblich auch in den Fäzes und der Galle [2]) vor. Neuberg und Neimann [3]) haben einige gepaarte Glukuronsäuren (vergl. Kap. 15), unter ihnen auch die Euxanthinsäure, synthetisch dargestellt. Dieselbe kommt sonst in reichlicher Menge als Magnesiumsalz in der Malerfarbe „Jaune indien", welche gewöhnlich als Material zur Reindarstellung der Glukuronsäure benutzt wird, vor.

Die Glukuronsäure ist nicht in Kristallen, sondern nur als Sirup erhalten worden. Sie löst sich in Alkohol und ist in Wasser leicht löslich. Wird die wässerige Lösung eine Stunde gekocht, so geht die Säure zum Teil (20 p. c.) in das kristallisierende, in Wasser lösliche und in Alkohol unlösliche Lakton, Glukuron, $C_6H_8O_6$, vom Schmelzpunkte 175—178° über. Die Alkalisalze der Säure kristallisieren. Sättigt man eine konzentrierte Lösung der Säure mit Barythydrat, so scheidet sich basisches Baryumsalz aus. Das neutrale Bleisalz ist in Wasser löslich, das basische dagegen unlöslich. Das leicht kristallisierende Cinchoninsalz kann zur Isolierung der Glukuronsäure dienen (Neuberg)[4]). Die Glukuronsäure ist rechtsdrehend, während die gepaarten Säuren regelmässig linksdrehend sind; sie verhält sich zu den Reduktionsproben wie die Glukose, gärt aber nicht mit Hefe. Sie gibt die Pentosenreaktionen mit Phloroglu zin- und Orzinsalzsäure und ebenfalls eine gute Reaktion mit dem Naphthoresorzinreagenze von Tollens-Rorive (vergl. S. 207). Das hierbei gebildete Produkt wird von Äther mit lebhaft blauer, blauvioletter oder rötlichvioletter Farbe aufgenommen und die Lösung zeigt ein, etwas rechts an- und auf die D-Linie liegendes Absorptionsband. Diese Reaktion, die nach Mandel und Neuberg [5]) allerdings nicht für die Glukuronsäure charakteristisch ist, indem viele Aldehyd- und Ketosäuren dieselbe geben, soll ein wichtiges Unterscheidungsmerkmal von den Pentosen sein. Bei der Phenylhydrazinprobe hat man mehrere kristallisierende, aber nicht hinreichend charakteristische Verbindungen erhalten (Thierfelder, P. Mayer)[6]). Durch Einwirkung von 3 Mol. Phenylhydrazin und der erforderlichen Menge Essigsäure auf je 1 Mol. Glukuronsäure bei 40° C während ein paar Tage erhielten jedoch Neuberg und Neimann das bei 200—205° C schmelzende, dem Glukosazon sehr ähnliche Glukuronsäureosazon. Mit salzsaurem p-Bromphenylhydrazin und Natriumazetat gibt die Glukuronsäure das durch seine Unlöslichkeit in absolutem Alkohol und seine ausserordentlich starke Linksdrehung gut charakterisierte glukuronsaure p-Brom-

Eigenschaften der Glukuronsäure.

Reaktionen.

Osazone.

[1]) Mayer, Zeitschr. f. physiol. Chem. **32**; Lépine u. Boulud, Comp. Rend. **133**, 134, 138.

[2]) Vergl. Bial, Hofmeisters Beiträge **2** und v. Leersum ebenda **3**.

[3]) Zeitschr. f. physiol. Chem. **44**.

[4]) Ber. d. d. chem. Gesellsch. **33**.

[5]) Bioch. Zeitschr. **13**.

[6]) Thierfelder, Zeitschr. f. physiol. Chem. **11**, **13**, **15**; P. Mayer ebenda **29**.

phenylhydrazin, welches zur Erkennung der Säure sehr geeignet ist[1]). Im Alkohol-Pyridingemisch (0,2 g Substanz in 4 ccm Pyridin und 6 ccm Alkohol) ist die Drehung = 7°, 25′, was $(\alpha)_D^{20} = -369°$ entspricht. Bei der Destillation mit Salzsäure liefert die Glukuronsäure Furfurol und auch Kohlensäure und auf diesem Verhalten haben B. Tollens und Lefèvre[2]) eine Methode zu ihrer quantitativen Bestimmung gegründet.

Darstellung.

Die Darstellung geschieht am besten aus Euxanthinsäure, welche durch einstündiges Erhitzen mit Wasser auf 120° C zerfällt. Das vom Euxanthon getrennte Filtrat wird bei + 40° konzentriert, wobei das nach und nach auskristallisierende Anhydrid abgetrennt wird. Durch Kochen der Mutterlauge einige Zeit und neue Verdunstung werden weitere Kristalle des Laktons erhalten. Bezüglich der quantitativen Bestimmung wird auf die Arbeiten von Tollens und seinen Mitarbeitern und von Neuberg und Neimann[3]) hingewiesen.

II. Disaccharide.

Disaccharide.

Die zu dieser Gruppe gehörenden Zuckerarten kommen zum Teil in der Natur fertig gebildet vor. Dies ist z. B. der Fall mit dem Rohrzucker und dem Milchzucker. Zum Teil entstehen sie dagegen, wie die Maltose und die Isomaltose, erst durch partielle hydrolytische Spaltung komplizierterer Kohlehydrate. Die Isomaltose ist ausserdem auch aus Glukose durch Reversion (vergl. unten) gewonnen worden.

Die Disaccharide oder Hexobiosen sind als Glukoside zu betrachten, die je aus zwei Monosacchariden unter Austritt von 1 Mol. Wasser entstanden sind. Dementsprechend ist ihre allgemeine Formel auch $C_{12}H_{22}O_{11}$. Bei der hydrolytischen Spaltung liefern sie unter Aufnahme von Wasser 2 Mol. Hexose, und zwar entweder zwei Mol. derselben Hexose oder zwei verschiedene Hexosen. Es sind also: Rohrzucker + H_2O = Glukose + Fruktose; Maltose + H_2O = Glukose + Glukose und Milchzucker + H_2O = Glukose + Galaktose. Die Konfiguration der Disaccharide ist jedoch noch nicht ganz sicher festgestellt.

Die Fruktose dreht stärker nach links als die Glukose nach rechts, und das bei der Spaltung des Rohrzuckers entstehende Gemenge von Hexosen dreht also umgekehrt wie der Rohrzucker selbst. Aus diesem Grunde hat man dieses Gemenge Invertzucker genannt und die hydrolytische Spaltung als Inversion bezeichnet. Den Namen Inversion benutzt man indessen nicht nur für die Spaltung des Rohrzuckers, sondern auch für die hydrolytische Spaltung der zusammengesetzten Zuckerarten in Monosaccharide überhaupt. Die umgekehrte Reaktion, durch welche Monosaccharide zu komplizierteren Kohlehydraten kondensiert werden, nennt man Reversion.

Inversion und Reversion.

---

[1]) Vergl. Neuberg, Ber. d. d. chem. Gesellsch. **32** und Mayer u. Neuberg, Zeitschr. f. physiol. Chem. **29**.

[2]) Ber. d. d. chem. Gesellsch. **40**.

[3]) Tollens, Zeitschr. f. physiol. Chem. **44**, wo auch die früheren Arbeiten zitiert sind. Neuberg u. Neimann ebenda **44**; Neuberg ebenda **45**.

Unter den Disacchariden kann man zwei Gruppen unterscheiden. Die eine, zu welcher der Rohrzucker gehört, hat nicht die Fähigkeit der Monosaccharide, gewisse Metalloxyde zu reduzieren, während die andere Gruppe dagegen, zu welcher die Maltose und der Milchzucker gehören, zu den gewöhnlichen Reduktionsproben wie die Monosaccharide sich verhält. Die Zuckerarten dieser letzteren Gruppe zeigen noch den Charakter der Aldehydalkohole, und in dem Milchzucker sind die Aldehydeigenschaften an dem Glukosereste gebunden.

Rohrzucker (Saccharose) kommt im Pflanzenreiche sehr verbreitet vor. In grösster Menge findet er sich in den Stengeln der Zuckerhirse und des Zuckerrohres, den Wurzeln der Zuckerrübe, dem Stamme einiger Palmen und Ahornarten, in der Mohrrübe etc. Als Nahrungs- und Genussmittel hat der Rohrzucker eine ungemein grosse Bedeutung. Vorkommen.

Der Rohrzucker bildet grosse, farblose, monokline Kristalle. Beim Erhitzen schmilzt er gegen 160° C, bei stärkerem Erhitzen bräunt er sich und bildet das sogenannte Karamel. In Wasser löst er sich sehr leicht und nach Scheibler[1]) enthalten 100 Teile gesättigter Zuckerlösung bei 20° C 67 Teile Zucker. In starkem Alkohol löst er sich schwer. Der Rohrzucker ist stark rechtsdrehend. Die sp. Drehung, welche durch Änderung der Konzentration nur wenig, durch die Gegenwart anderer, inaktiver Stoffe dagegen wesentlich beeinflusst werden kann, ist: $(\alpha)\,D = +66{,}5^0$. Eigenschaften.

Der Mooreschen Zuckerprobe und der gewöhnlichen Reduktionsproben gegenüber verhält sich der Rohrzucker indifferent. Bei mehr langdauerndem Sieden reduziert er jedoch alkalische Kupferlösung, wahrscheinlich infolge partieller Inversion. Der Rohrzucker vergärt mit Hefe, aber nicht direkt, sondern erst nach vorausgegangener Inversion, welch letztere durch ein in der Hefe enthaltenes Enzym, das Invertin, zustande kommt. Eine Inversion des Rohrzuckers kommt auch im Darmkanale vor. Der Rohrzucker verbindet sich nicht mit Hydrazinen. Konzentrierte Schwefelsäure schwärzt ihn sehr bald, selbst bei Zimmertemperatur, wasserfreie Oxalsäure verhält sich ebenso beim Erwärmen auf dem Wasserbade. Bei der Oxydation entstehen je nach der Art des Oxydationsmittels und der Intensität der Einwirkung verschiedene Produkte, unter denen besonders Zuckersäure und Oxalsäure zu nennen sind. Reaktionen.

Hinsichtlich der Darstellung und der quantitativen Bestimmung des Rohrzuckers wird auf die ausführlicheren Lehrbücher der Chemie verwiesen.

Maltose (Malzzucker) entsteht bei der hydrolytischen Spaltung von Stärke mit Malzdiastase, Speichel oder Pankreassaft. Unter denselben Verhältnissen entsteht sie auch aus dem Glykogen (vergl. Kap. 8). Die Maltose entsteht vorübergehend bei der Einwirkung von Schwefelsäure auf Stärke und sie stellt den gärungsfähigen Zucker der Kartoffel- oder Getreidebranntweinmaischen und der Bierwürzen dar. Maltose.

[1]) Zit. nach Tollens, Handb. der Kohlehydrate, 2. Aufl. 1, S. 124.

Die Maltose kristallisiert mit 1 Mol. Kristallwasser in feinen weissen Nadeln. Sie ist leicht löslich in Wasser, ziemlich leicht löslich in Alkohol und unlöslich in Äther. Die Lösung ist rechtsdrehend. Die sp. Drehung ist veränderlich, von der Konzentration und Temperatur abhängig, bedeutend stärker als die der Glukose[1]) und wird gewöhnlich zu 137 à 138° angegeben. Die Maltose gärt mit Hefe leicht und vollständig und verhält sich zu den gewöhnlichen Reduktionsproben wie die Glukose. Mit Phenylhydrazin gibt sie nach $1^1/_2$stündigem Erwärmen Phenylmaltosazon, welches bei gegen 205° C schmilzt und weniger schwerlöslich in heissem Wasser als das Glukosazon ist. Von dem Traubenzucker unterscheidet sich die Maltose hauptsächlich durch folgendes. Sie ist etwas schwerlöslicher in Alkohol, dreht stärker nach rechts, reduziert aber Fehlings Lösung schwächer. 10 ccm Fehlingsche Lösung werden nach Soxhlet[2]) von 77,8 mg wasserfreier Maltose in annähernd 1 %-iger Lösung reduziert.

Maltose.

Isomaltose. Diese Zuckerart entsteht, wie Fischer[3]) gezeigt hat, durch Reversion neben dextrinähnlichen Produkten bei der Einwirkung von rauchender Salzsäure auf Glukose. Eine Zurückbildung von Isomaltose und anderem Zucker aus Glukose kann aber auch durch die Hefemaltase zustande kommen (Hill und Emmerling[4]). Isomaltose entsteht sonst gewöhnlich umgekehrt neben Maltose bei der hydrolytischen Spaltung des Stärkekleisters durch Diastase und sie kommt im Biere und im technischen Stärkezucker vor. Auch bei der Einwirkung von Speichel oder Pankreassaft (Külz und Vogel) oder von Blutserum (Röhmann[5]) auf Stärke soll neben Maltose auch Isomaltose entstehen. Die Entstehung von Isomaltose bei der Hydrolyse der Stärke wird indessen von einigen Forschern geleugnet, indem sie nämlich die Isomaltose nur als verunreinigte Maltose betrachten[6]).

Isomaltose.

Die Isomaltose löst sich sehr leicht in Wasser, schmeckt stark süss und vergärt nicht oder, nach anderen Angaben, nur sehr langsam. Sie ist rechtsdrehend und hat fast dasselbe optische Drehungsvermögen wie die Maltose. Sie ist charakterisiert durch ihr Osazon. Dieses bildet feine gelbe Nadeln, die bei 140° C zu sintern beginnen und bei 150—153° schmelzen. Es ist in heissem Wasser ziemlich leicht löslich und löst sich in heissem absolutem Alkohol viel leichter als das Maltosazon. Die Isomaltose reduziert sowohl Kupfer- als Wismutlösung.

Eigenschaften.

[1]) Vergl. Hoppe-Seyler-Thierfelders Handb. 7. Aufl.

[2]) Zit. nach Tollens, Handb. der Kohlehydrate, 2. Aufl. **1**, S. 154.

[3]) Ber. d. d. chem. Gesellsch. **23** u. **28**.

[4]) Emmerling, Ber. d. d. chem. Gesellsch. **34**; Hill ebenda **34** und l. c., Fussnote 8 u. 9, S. 65.

[5]) Külz u. Vogel, Zeitschr. f. Biol. **31**; Röhmann, Zentralbl. f. d. med. Wiss. 1893, S. 849.

[6]) Brown u. Morris, Journ. of chem. Soc. 1895, Chem. News **72**. Vergl. ferner Ost, Ulrich u. Jalowetz, Ref. in Ber. d. d. chem. Gesellsch. **28**, S. 987—989; Ling u. Baker, Journ. of chem. Soc. 1895; Pottevin, chem. Zentralbl. 1899. II. S. 1023.

Milchzucker (Laktose). Da dieser Zucker wohl ausschliesslich in dem Tierreiche, und zwar in der Milch des Menschen und der Tiere, vorkommt, wird er passender erst in einem folgenden Kapitel (über die Milch) besprochen werden.

III. Kolloide Polysaccharide.

Sieht man von den wenigen bekannten Trisacchariden und dem Tetrasaccharide „Stachyose“ ab, so umfasst die Gruppe der Polysaccharide eine grosse Anzahl von hochmolekulären zusammengesetzten Kohlehydraten, die nur in amorphem Zustande vorkommen oder jedenfalls nicht in Kristallen in gewöhnlichem Sinne erhalten worden sind. Im Gegensatz zu den Stoffen der vorigen Gruppen haben sie keinen süssen Geschmack. Sie sind zum Teil in Wasser löslich, zum Teil quellen sie stark darin auf, besonders in warmem Wasser, und zum Teil endlich werden sie davon weder gelöst noch sichtbar verändert. Durch hydrolytische Spaltung können sie alle zuletzt in Monosaccharide übergeführt werden. Polysaccharide

Zu dieser Gruppe gehören die Stärkearten mit den Dextrinen, die pflanzlichen Gummi- und Schleimarten und die Zellulosen.

Die Stärkegruppe.

Stärke. Amylum. $(C_6H_{10}O_5)x$. Dieser Stoff kommt in dem Pflanzenreiche sehr verbreitet in den verschiedensten Pflanzenteilen, besonders aber als Reservenährstoff in Samen, Wurzeln, Knollen und Stammorganen vor. Stärke.

Die Stärke ist ein weisses, geruch- und geschmackloses Pulver, welches aus kleinen Körnchen besteht, die eine geschichtete Struktur und eine bei verschiedenen Pflanzen verschiedene Form und Grösse haben. In kaltem Wasser ist die Stärke so gut wie unlöslich. In warmem Wasser quellen die Körner stark auf, platzen und geben Kleister.

Nach der gewöhnlichen, älteren Anschauung bestehen die Stärkekörnchen aus zwei verschiedenen Substanzen, Stärkegranulose und Stärkezellulose (v. Nägeli), von denen die erstere, welche von Jod blau gefärbt wird, die unverhältnismässig grösste Hauptmenge des Körnchens darstellt. Nach Maquenne und Roux[1]) verhält sich indessen die Sache anders. Nach ihnen bestehen die Stärkekörnchen ebenfalls aus zwei Bestandteilen, von denen der eine, von ihnen Amylose genannt, die Hauptmasse (80—85 p. c.) beträgt, der andere dagegen, den sie Amylopektin nennen, nur in einer Menge von 15—20 p. c. vorkommt. Das Amylopektin soll indessen nicht mit der Stärkezellulose (v. Nägeli) identisch sein; die letztere ist vielmehr nur die ungelöste Form der Amylose. Die Amylose kann nämlich in zwei Formen vorkommen. Die eine ist löslich, Bestandteile der Stärkekörnchen.

[1]) v. Nägeli, Botan. Mitteil. 1863; Maquenne u. Roux, Compt. Rend. **138**, **140**, **142**, **146**, u. Bull. soc. chim. **33** u. **35**.

wird durch Jod blau gefärbt und ist durch Malz sofort in Zucker verwandelbar. Die andere ist eine feste Substanz, die von Jod nicht gefärbt wird und der Wirkung von Malzinfusion widersteht. Die eine Modifikation kann in die andere übergehen.

In dem Kleister kommt neben Amylopektin lösliche Amylose vor, und die letztere kann durch einen Prozess, den MAQUENNE und ROUX „Retrogradation" nennen, in die feste Modifikation, in „künstliche Stärke" übergehen.

Stärkekörnchen. Diese feste Form kommt in den Stärkekörnchen vor und soll mit NÄGELIS Stärkezellulose identisch sein. Da die Stärkekörnchen direkt von Jod blau gefärbt werden, müssen sie aber daneben auch lösliche Amylose enthalten. Wenn Verf. die Arbeiten der genannten Forscher richtig verstanden hat, würden also die Stärkekörnchen 3 Bestandteile enthalten, nämlich: lösliche, durch Jod blaufärbbare Amylose (= Stärkegranulose), unlösliche, durch Jod nicht färbbare Amylose (= Stärkezellulose) und Amylopektin.

Bei der Kleisterbildung soll nicht das Amylosengemenge, sondern das Amylopektin das Wesentliche sein. Das Amylopektin ist eine schleimartige, in

Kleister. kochendem Wasser und verdünntem Alkali nicht lösliche, sondern nur quellbare, mit Jod sich nicht blau färbende Substanz, und der Kleister soll dieser Ansicht zufolge eine durch Amylopektin verdickte Lösung von Amylose sein. Das Amylopektin soll ferner im Gegensatz zu der Amylose nur sehr langsam, unter Dextrinbildung, in Zucker übergehen. In Alkohol und Äther ist die Stärke unlöslich. Durch Überhitzen mit Wasser allein, beim Erhitzen von Stärke mit Glyzerin auf 190° C oder beim Behandeln der Stärkekörner mit 6 Teilen

Eigenschaften der Stärke. verdünnter Salzsäure von 1,06 sp. Gew. bei gewöhnlicher Temperatur während 6—8 Wochen[1]) erhält man lösliche Stärke (Amylodextrin, Amidulin). Lösliche Stärke entsteht auch als Zwischenstufe bei der Verzuckerung der Stärke mit verdünnter Säure oder diastatischen Enzymen. Die lösliche Stärke kann durch Barytwasser, selbst aus sehr verdünnter Lösung gefällt werden[2]).

In Kali- oder Natronlauge quellen die Stärkekörner zu einer kleisterartigen Masse auf, die weder die MOORESche noch die TROMMERSche Probe gibt. Mit Hefe vergärt Stärkekleister nicht. Eine für Stärke besonders charakteristische Reaktion ist die Blaufärbung, die durch Jod bei Gegenwart von Jodwasserstoff oder Jodalkali[3]) entsteht. Die Farbe verschwindet durch Zusatz von Alkohol oder Alkalien wie auch beim Erwärmen, kommt aber beim Erkalten wieder zum Vorschein.

Beim Sieden mit verdünnten Säuren findet Verzuckerung statt und hier-

Verzuckerung. bei entsteht Glukose. Bei der Verzuckerung durch diastatische Enzyme entstehen

---

[1]) Vergl. TOLLENS, Handb. 2. Aufl. **1**, S. 191. Über andere Methoden vergl. man WRÓBLEWSKY, Ber. d. d. chem. Gesellsch. **30**; SYNIEWSKI ebenda.

[2]) Über die Verbindungen der löslichen Stärke und der Dextrine mit Barythydrat vergl. man BÜLOW, PFLÜGERS Arch. **62**.

[3]) Vergl. MYLIUS, Ber. d. d. chem. Gesellsch. **20** und Zeitschr. f. physiol. Chem. **11**.

dagegen in der Regel (ausser Dextrin) Maltose und Isomaltose neben nur sehr wenig Glukose. Über den hierbei stattfindenden Vorgang, namentlich über die Art und Anzahl der hierbei auftretenden Zwischenstufen, ist man nicht im klaren (vergl. unten die Dextrine).

Der Nachweis der Stärke geschieht mit dem Mikroskope und der Jodreaktion. Die quantitative Bestimmung geschieht in der Weise, dass man die Stärke mit Salzsäure z. B. nach SACHSSES Methode [1]) in Zucker überführt und dann den Zucker nach üblichen Methoden bestimmt.

Inulin $(C_6H_{10}O_5)x + H_2O$ findet sich in den unterirdischen Teilen vieler Kompositéen, besonders in den Wurzeln von Inula Helenium, den Knollen der Dahlien, der Helianthusarten etc. Gewöhnlich stellt man es aus den Knollen der Dahlien dar. Inulin.

Das Inulin bildet ein weisses, stärkeähnliches, aus kleinen Sphärokristallen bestehendes Pulver, das in warmem Wasser ohne Kleisterbildung leicht löslich ist. Beim Erkalten scheidet es sich langsam ab, rascher durch Gefrieren. Die Lösung ist linksdrehend, wird von Alkohol gefällt und von Jod nur gelb gefärbt. Beim Sieden mit verdünnter Schwefelsäure liefert es als alleiniges Monosaccharid d-Fruktose. Diastatische Enzyme wirken nicht oder nur wenig auf Inulin ein [2]).

Nach DEAN [3]) kommt das Inulin zusammen mit anderen Substanzen (Lävulinen) von grösserer Löslichkeit und schwächerer Drehung vor. DEAN schlägt vor, nur das durch Alkohol von 60 p. c. leicht fällbare Kohlehydrat (bezw. Kohlehydratgemenge), welches die sp. Drehung $(\alpha)D = -38$ à 40^0 zeigt, als Inulin zu bezeichnen.

Lichenin (Moosstärke) kommt in vielen Flechten, namentlich im isländischen Moose vor. Es löst sich nicht in kaltem Wasser, sondern quillt darin nur gallertartig auf. In heissem Wasser löst es sich; die genügend konzentrierte Lösung gesteht aber beim Erkalten zu einer Gallerte. Von Jodlösung wird das genügend gereinigte Lichenin gelb gefärbt. Beim Sieden mit verdünnten Säuren gibt es Glukose. Von diastatischen Enzymen, wie Speichel und Pankreasdiastase, wird es nach NILSON [4]) nicht verändert. Lichenin.

Glykogen. Dieses Kohlehydrat, welches gewissermassen zwischen Stärke und Dextrin steht, ist hauptsächlich im Tierreiche gefunden worden und soll deshalb in einem folgenden Kapitel (über die Leber) abgehandelt werden.

Dextrine und Gummiarten.

Die Dextrine stehen in naher Beziehung zu der Stärke und entstehen aus ihr als Zwischenstufen bei der Verzuckerung mit Säuren oder diastatischen Enzymen. Als Endprodukte liefern sie bei vollständiger Hydrolyse nur Hexosen, und zwar nur Glukose. Die pflanzlichen Gummiarten, die Pflanzenschleime und die Pektinstoffe, welche alle den Hemizellulosen nahe stehen, liefern dagegen als Hydrolyseprodukte reichlich Pentosen und, unter den Hexosen, sehr allgemein Galaktose. Dextrine und Pflanzengummi.

[1]) Vergl. TOLLENS Handb. 2. Aufl. **1**, S. 187.
[2]) TOLLENS Handb. 2. Aufl. **1**, S. 208.
[3]) Amer. chem. Journ. **32**.
[4]) Upsala Läkaref. Förh. **28**.

Dextrin (Stärkegummi) entsteht beim Erhitzen von Stärke auf 200 bis 210° C (Röstgummi) wie auch beim Trocknen (auf 100—110° C) von Stärke, die vorher mit wenig salpetersäurehaltigem Wasser angerührt wurde. Dextrine entstehen ebenfalls bei der Verzuckerung von Stärke mit verdünnten Säuren oder diastatischen Enzymen. Über den im letztgenannten Falle stattfindenden Vorgang hat man zahlreiche Untersuchungen angestellt und ist dabei zu abweichenden Ansichten gelangt. Eine solche, früher recht allgemein akzeptierte Ansicht war die folgende: Als erstes Produkt wird mit Jod sich blau färbende lösliche Stärke, Amylodextrin, gebildet, aus welchem darauf durch hydrolytische Spaltung Zucker und mit Jod sich rot färbendes Dextrin, Erythrodextrin, gebildet wird. Aus dem Erythrodextrin entsteht dann durch neue Spaltung Zucker und mit Jod sich nicht färbendes Dextrin, Achroodextrin. Aus diesem entstehen darauf durch sukzessive Spaltungen Zucker und Dextrine von niedrigerem Molekulargewicht, bis man endlich neben Zucker ein nicht weiter sich spaltendes Dextrin, das Maltodextrin, erhält. Über die Anzahl der als Zwischenstufen auftretenden Dextrine gingen indessen die Ansichten ziemlich auseinander. Der gebildete Zucker ist Maltose (oder in erster Linie Isomaltose), neben welcher höchstens nur sehr wenig Glukose entsteht. Nach einer anderen Ansicht sollten durch sukzessive Spaltungen unter Aufnahme von Wasser erst verschiedene Dextrine nacheinander entstehen und dann erst durch Spaltung des letzten Dextrins der Zucker hervorgehen. Nach Moreau sollten dagegen schon im ersten Anfangsstadium der Verzuckerung Amylodextrin, Erythro- und Achroodextrin und Zucker gleichzeitig gebildet werden. Andere Forscher, unter ihnen Syniewski, stellten sich wiederum den Vorgang in anderer Weise vor[1]).

Dextrine.

Diese Frage ist indessen in eine neue Lage getreten durch die obengenannten Untersuchungen von Maquenne. Nach ihm geht nämlich die Amylose durch Einwirkung von Malzinfusion direkt ohne Dextrinbildung in Maltose über. Die gebildeten Dextrine sollen nur von dem Amylopektin herrühren, welches nicht von frisch bereiteter, sondern nur von älterer oder besonders aktivierter Malzinfusion verzuckert werden soll. Dies soll auch erklären, warum in älteren Versuchen die Verzuckerung nur gegen 80 p. c. betrug, während es Maquenne gelungen ist, eine vollständige enzymatische Verzuckerung der Stärke zu bewirken.

Dextrinbildung.

Die verschiedenen Dextrine sind sehr schwer als chemische Individuen zu isolieren und voneinander zu trennen. Young[2]) hat ihre Trennung mit Hilfe von Neutralsalzen, insbesondere Ammoniumsulfat, und Moreau mit Hilfe einer

[1]) Man vergl. Musculus u. Gruber, Zeitschr. f. physiol. Chem. **2**, S. 177; Lintner u. Düll, Ber. d. d. chem. Gesellsch. **26**, **28**; Brown u. Heron, Journ. of chem. Soc. 1879; Brown u. Morris ebenda 1885 u. 1889; Moreau, Bioch. Zentralbl. **3**, S. 648; Syniewski, Annal. d. Chem. u. Pharm. **309** und chem. Zentralbl. 1902, Bd. **2**, S. 984.

[2]) Journ. of Physiol. **22**, wo auch die älteren Arbeiten von Nasse u. Krüger, Neumeister, Pohl u. Halliburton erwähnt sind. Moreau l. c.

Baryt-Alkoholmethode versucht. Auf die Unterschiede der so getrennten Dextrine kann indessen hier nicht des näheren eingegangen werden, und es werden hier nur die für Dextrine im allgemeinen charakteristischen Eigenschaften und Reaktionen angeführt.

Die Dextrine stellen amorphe, weisse oder gelblich weisse Pulver dar, die in Wasser leicht löslich sind. Bei genügender Konzentration sind die Lösungen dickflüssig und klebend wie Gummilösungen. Die Dextrine sind rechtsdrehend. In Alkohol sind sie unlöslich oder fast ganz unlöslich, in Äther unlöslich. Von Bleiessig werden die wässerigen Lösungen nicht gefällt. Die Dextrine lösen Kupferoxydhydrat in alkalischer Flüssigkeit zu einer schön blauen Lösung, die, wie man allgemein angibt, auch von reinen Dextrinen reduziert wird. Nach MOREAU soll dagegen das reine Dextrin nicht reduzierend wirken. Die Dextrine sind nicht direkt gärungsfähig. Eigenschaften der Dextrine.

Die **Pflanzengummiarten** sind in Wasser löslich zu dicklichen aber filtrierbaren Flüssigkeiten. Als **Pflanzenschleime** bezeichnet man dagegen solche Gummiarten, die in Wasser nicht oder nur teilweise löslich sind und darin mehr oder weniger stark aufquellen. Die natürlichen Gummiarten und Pflanzenschleime, zu welchen mehrere allgemein bekannte und wichtige Stoffe, wie arabisches Gummi, Holzgummi, Kirschgummi, Salep- und Quittenschleim gehören, können, da sie in tierphysiologischer Hinsicht von untergeordnetem Interesse sind, hier nicht weiter besprochen werden. Dasselbe gilt von den im Pflanzenreiche vorkommenden Pektinstoffen. Pflanzengummi und Pflanzenschleim.

Die Zellulosegruppe $(C_6H_{10}O_5)x$.

Zellulose (Zellstoff) nennt man dasjenige Kohlehydrat oder richtiger Kohlehydratgemenge, welches den Hauptbestandteil der pflanzlichen Zellwandungen darstellt. Dies gilt wenigstens von der Wand der jungen Zellen, während in der Wand der älteren Zellen die Zellulose reichlich von inkrustierender Substanz, sogen. Lignin und vielen anderen Zellulosederivaten und Verbindungen durchwachsen ist. Zellulose.

Die eigentliche Zellulose zeichnet sich durch ihre Schwerlöslichkeit aus. Sie ist unlöslich in kaltem und heissem Wasser, in Alkohol und Äther, verdünnten Säuren und Alkalien. Überhaupt gibt es nur ein spezifisches Lösungsmittel für Zellulose, nämlich das SCHWEIZERsche Reagenz, eine Lösung von Kupferoxydammoniak. Aus diesem Lösungsmittel kann die Zellulose durch Säuren wieder ausgefällt und nach dem Waschen mit Wasser als ein amorphes Pulver erhalten werden. Eigenschaften.

Bei der Einwirkung von konzentrierter Schwefelsäure wird die Zellulose in eine mit Jod sich blau färbende Substanz, sogen. Amyloid, verwandelt. Mit Oxydationsmitteln (Salpetersäure usw.) entstehen Oxyzellulosen; mit starker Salpetersäure oder einem Gemenge von Salpetersäure und konzentrierter Schwefelsäure liefert die Zellulose Salpetersäureester oder Nitrozellulosen, die äusserst explosiv sind und eine grosse praktische Verwendung gefunden haben. Nitrozellulosen.

Wenn gewöhnliche Zellulose erst mit starker Schwefelsäure bei gewöhnlicher Temperatur behandelt und darauf nach Verdünnung mit Wasser längere Zeit gekocht wird, so tritt Verzuckerung ein und man erhält Glukose. Hierbei Zellulose.

ist jedoch zu beachten, dass nach MAQUENNE als Zwischenstufe nicht Maltose, sondern ein anderes Disaccharid, die Zellose oder Zellobiose, entsteht.

Hemizellulosen.

Hemizellulosen hat E. SCHULZE diejenigen der Zellulose verwandten Zellbestandteile genannt, welche zum Unterschied von gewöhnlicher Zellulose beim Sieden mit stark verdünnter Mineralsäure, wie Schwefelsäure von 1,25 p. c., gespalten werden und dabei andere Zuckerarten als Glukose, wie Arabinose, Xylose, Galaktose und Mannose geben. Solche Hemizellulosen, welche teils als Reservenahrung und teils als Stützsubstanzen dienen, kommen im Pflanzenreiche sehr verbreitet vor.

Die Zellulose fällt, wenigstens zum Teil, in dem Darmkanale des Menschen und der Tiere einer Zersetzung anheim. Auf die Bedeutung als Nährstoff, welche die Zellulose hierdurch gewinnt, wird in einem folgenden Kapitel (über die Verdauung) des näheren eingegangen werden. Ebenso werden wir in den folgenden Kapiteln wiederholt zu der grossen Bedeutung der Kohlehydrate für den tierischen Haushalt und den tierischen Stoffwechsel zurückkommen.

Fünftes Kapitel.

Tierische Fette und Phosphatide.

1. Neutralfette und Fettsäuren.

Die Fette stellen die dritte Hauptgruppe der organischen Nährstoffe des Menschen und der Tiere dar. Sie kommen sehr verbreitet sowohl im Tier- wie im Pflanzenreiche vor. Im Tierorganismus findet sich das Fett in allen Organen und Geweben; die Menge desselben ist aber eine so wechselnde, dass eine tabellarische Übersicht über den Fettgehalt der verschiedenen Organe von wenig Interesse ist. Am reichsten an Fett ist das Knochenmark, mit über 960 p. m. Die drei wichtigsten Hauptdepots des Fettes im Tierorganismus sind: das intermuskuläre Bindegewebe, das Fettgewebe der Bauchhöhle und des Unterhautbindegewebes. Unter den Pflanzenteilen sind besonders die Samen und Früchte, in einigen Fällen aber auch die unterirdischen Teile reich an Fett, welches auch im Stamme von Holzgewächsen während der Winterruhe abgelagert vorkommt. Vorkommen der Fette.

Die Fette bestehen fast ganz aus sogenannten Neutralfetten mit nur sehr kleinen Mengen Fettsäuren. Die Neutralfette sind ihrerseits Ester eines dreiatomigen Alkohols, des Glyzerins, mit einbasischen Fettsäuren. Diese Ester sind Triglyzeride, d. h. es sind drei Hydroxylwasserstoffatome des Glyzerins durch die Radikale der Fettsäuren ersetzt, und die allgemeine Formel ist also $C_3H_5 . O_3 . R_3$. Die tierischen Fette sind regelmässig ihrer Hauptmasse nach Ester der drei Fettsäuren Stearin-, Palmitin- und Ölsäure. In einigen Tierfetten, namentlich im Milchfett, kommen auch in ziemlicher Menge Glyzeride der flüchtigen Fettsäuren, Buttersäure, Kapron-, Kapryl- und Kaprinsäure vor. Ausser den obengenannten drei gewöhnlichsten Fettsäuren, Stearin-, Palmitin- und Ölsäure, hat man im Fette von Menschen und Tieren — abgesehen von einigen bisher nur wenig studierten oder nur selten vorkommenden Fettsäuren — als Glyzeride auch folgende nicht flüchtige, gesättigte Fettsäuren, nämlich Laurinsäure $C_{12}H_{24}O_2$, Myristinsäure $C_{14}H_{28}O_2$ und Arachinsäure, $C_{20}H_{40}O_2$, gefunden. Von ungesättigten Fettsäuren kommen ausser der Ölsäure als Glyzeride wahrscheinlich in kleinen Mengen auch Säuren der Linolsäurereihe $C_nH_{2n-4}O_2$ Die verschiedenen Fette.

und der Linolensäurereihe, $C_nH_{2n-6}O_2$ vor. Hierbei kann man jedoch in Frage setzen, ob nicht diese Säuren vielleicht von dem Fette beigemengten Phosphatiden stammen. In dem Pflanzenreiche kommen ausser den gewöhnlichsten drei Glyzeriden bisweilen auch reichlich Triglyzeride von anderen Fettsäuren, wie
Glyzeride. z. B. Laurinsäure, Myristinsäure, Leinölsäure und Erukasäure vor. In vielen Pflanzenfetten sind ausserdem auch Oxyfettsäuren und hochmolekuläre Alkohole gefunden worden. Inwieweit Spuren von Oxyfettsäuren im Tierreiche vorkommen, bleibt noch zu untersuchen; das Vorkommen von Monoxystearinsäure scheint jedoch bewiesen zu sein [1]). Das Vorkommen von hochmolekulären Alkoholen, wenn auch gewöhnlich nur in kleinen Mengen, im Tierfett ist ebenfalls sicher erwiesen.

Uns interessiert hier am meisten das tierische Fett, welches regelmässig ein Gemenge von wechselnden Mengen Tristearin, Tripalmitin und Triolein ist und welches eine mittlere elementäre Zusammensetzung von **C** 76,5,
Neutralfett. **H** 12,0 und **O** 11,5 p. c. hat. Hierzu ist jedoch zu bemerken, dass sowohl im tierischen (Hammel- und Rindstalg) wie im pflanzlichen Fett (Olivenöl u. a.) gemischte Triglyzeride wie Dipalmitoolein, Distearopalmitin, Distearoolein vorkommen und dass solche gemischte Glyzeride auch synthetisch dargestellt worden sind [2]).

Das Fett hat nicht nur bei verschiedenen Tierarten, sondern auch in den verschiedenen Körperteilen derselben Tierart eine wesentlich verschiedene, von den relativen Mengenverhältnissen der verschiedenen Fette abhängige Konsistenz. In den festeren Fetten — den Talgarten — überwiegen das Tri-
Verschiedene Tierfette. stearin und Tripalmitin, während die weniger festen Fette durch einen grösseren Reichtum an Triolein ausgezeichnet sind. Dieses letztgenannte Fett findet sich in verhältnismässig reichlicher Menge bei Kaltblütern, und dies ist der Grund, warum das Fett der letzteren bei solchen Wärmegraden noch flüssig bleibt, bei welchen das Fett der Warmblüter erstarrt. Im Menschenfett aus verschiedenen Organen und Geweben sollen angeblich rund 670 bis 850 p. m. Triolein enthalten sein [3]). Der Schmelzpunkt verschiedener Fette wird durch die verschiedene Zusammensetzung des Gemenges bedingt und er ist dementsprechend nicht nur für das Fett verschiedener Gewebe desselben Individuums, sondern auch für das Fett desselben Gewebes bei verschiedenen Tieren ein verschiedener [4]).

---

[1]) Erben, Zeitschr. f. physiol. Chem. **30**; Bernert, Arch. f. exp. Path. u. Pharm. **49**.

[2]) Guth, Zeitschr. f. Biol. **44**; W. Hansen, Arch. f. Hyg. **42**; Holde u. Stange, Ber. d. d. chem. Gesellsch. **34**; Kreis u. Hafner ebenda **36**.

[3]) Vergl. hierüber: Knöpfelmacher, Unters. über das Fett im Säuglingsalter etc. Jahrb. f. Kinderheilk. (N. F.) **45**, wo man auch die ältere Literatur findet; Jaeckle, Zeitschr. f. physiol. Chem. **36**.

[4]) Nach W. Glikin (Ber. d. d. chem. Gesellsch. **41**) soll das Fett aus dem Knochenmarke und auch anderes Fett tierischen und pflanzlichen Ursprunges Eisen enthalten, welches durch chlorwasserstoffsäurehaltiges Wasser nicht zu entfernen ist.

Die Neutralfette sind farblos oder gelblich, in möglichst reinem Zustande geruch- und geschmacklos. Sie sind leichter als Wasser, auf welchem sie im geschmolzenen Zustand als sogenannte Fettaugen schwimmen. Sie sind unlöslich in Wasser; in siedendem Alkohol lösen sie sich, scheiden sich aber beim Erkalten — oft kristallinisch — aus. In Äther, Benzol, Chloroform, Schwefelkohlenstoff und Petroleumäther sind sie leicht löslich. Mit Lösungen von Gummi oder Eiweiss geben die flüssigen Neutralfette beim Schütteln eine Emulsion. Zur Emulsionsbildung mit Wasser allein ist ein starkes und anhaltendes Schütteln erforderlich und die so erhaltene Emulsion ist wenig dauerhaft. Bei Gegenwart von etwas Seife entsteht dagegen äusserst leicht eine sehr feine und dauerhafte Emulsion. Das Fett gibt auf Papier nicht verschwindende Flecke; es ist nicht flüchtig, siedet bei etwa 300° C unter teilweiser Zersetzung und verbrennt mit leuchtender und russender Flamme. Die Fettsäuren haben die meisten der obengenannten Eigenschaften mit den Neutralfetten gemeinsam, unterscheiden sich aber von ihnen dadurch, dass sie, in Alkohol-Äther gelöst, sauer reagieren und die Akroleinprobe nicht geben. Die Neutralfette entwickeln nämlich bei genügend starkem Erhitzen allein, noch leichter aber beim Erhitzen mit Kaliumbisulfat oder anderen, Wasser entziehenden Stoffen stark reizende Dämpfe von Akrolein, von der Zersetzung des Glyzerins herrührend: $C_3H_5(OH)_3 - 2H_2O = C_2H_3 . CHO$. Eigenschaften des Fettes.

Die Neutralfette können unter Aufnahme von den Bestandteilen des Wassers nach dem folgenden Schema gespalten werden $C_3H_5(OR)_3 + 3H_2O = C_3H_5(OH)_3 + 3HOR$. Diese Spaltung kann durch das Pankreasenzym und andere im Tier- und Pflanzenreiche vorkommende Enzyme, z. B. die Rizinuslipase, bewirkt werden. Umgekehrt kann man aber auch, wie besonders Pottevin und Dietz[1]) gezeigt haben, Synthesen von Fettsäureestern mittels Enzyme, wie Pankreaslipase, zustande bringen. Die Spaltung der Neutralfette kann auch durch gespannte Wasserdämpfe oder verdünnte Säuren geschehen. Am häufigsten zerlegt man sie jedoch durch Sieden mit nicht zu konzentrierter Alkalilauge oder noch besser (bei zoochemischen Arbeiten) mit alkoholischer Kalilösung oder Natriumalkoholat. Bei diesem Verfahren, welches Saponifikation genannt wird, entstehen die Alkalisalze der Fettsäuren (Seifen). Geschieht die Saponifikation mit Bleioxyd, so wird Bleipflaster, fettsaures Bleioxyd, erhalten. Als Verseifung oder Saponifikation bezeichnet man indessen nicht nur die Spaltung der Neutralfette durch Alkalien, sondern die Spaltung derselben in Fettsäuren und Glyzerin überhaupt. Saponifikation.

Bei längerem Aufbewahren unter Luftzutritt erleiden die Fette eine Veränderung; sie werden gelblich, reagieren sauer und nehmen einen unangenehmen Geruch und Geschmack an. Sie werden „ranzig“, und bei diesem Ranzigwerden findet erst eine teilweise Spaltung in Glyzerin und Fettsäuren und Ranzigwerden des Fettes.

[1]) H. Pottevin, Compt. Rend. **138** u. Bull. soc. Chim. (3) **35**; W. Dietz, Zeitschr. f. physiol. Chem. **52**.

dann eine Oxydation der freien Fettsäuren zu flüchtigen, unangenehm riechenden Stoffen statt.

Unter allen im Tierreiche bisher gefundenen Fetten sind die unverhältnismässig wichtigsten die drei folgenden, nämlich Stearin, Palmitin und Olein.

Stearin, Tristearin, $C_{57}H_{110}O_6 = \begin{matrix} CH_2 . O . C_{18}H_{35}O \\ CH . O . C_{18}H_{35}O \\ CH_2 . O . C_{18}H_{35}O \end{matrix}$, kommt vorzugsweise in den festeren Talgarten, aber auch in Pflanzenfetten vor. Die Stearinsäure, $C_{18}H_{36}O_2$, ist in freiem Zustande in zersetztem Eiter, in dem Auswurfe bei Lungengangrän und in käsiger Tuberkelmasse gefunden worden. Als Kalkseife kommt sie in Exkrementen und Leichenwachs, in letzterem auch als Ammoniakseife vor. Als Alkaliseife findet sie sich in Galle, Blut, Transsudaten, Eiter und Harn in geringer Menge.

Das Stearin ist das festeste und schwerlöslichste der drei gewöhnlichen Neutralfette. In kaltem Alkohol ist es fast unlöslich und in kaltem Äther
Stearin. sehr schwer löslich (in 225 Teilen). Aus warmem Alkohol scheidet es sich beim Erkalten in rektangulären, seltener in rhombischen Tafeln aus. Bezüglich des Schmelzpunktes differieren die Angaben etwas. Das reine Stearin schmilzt nach Heintz[1]) vorübergehend bei + 55° und dauernd bei 71,5°. Das weniger reine Stearin aus dem Fettgewebe soll bei etwa + 63° C schmelzen.

Die **Stearinsäure,** $(CH_2)_{16}^{CH_3}_{COOH}$, kristallisiert (aus siedendem Alkohol beim Erkalten) in grossen, glänzenden, länglichen rhombischen Schüppchen oder Blättern. Sie ist schwerlöslicher als die anderen Fettsäuren und hat den Schmelzpunkt 69,2° C. Ihr Baryumsalz enthält 19,49 p. c. Baryum, das Silbersalz 27,59 p. c, Silber.

Palmitin, Tripalmitin, $C_{51}H_{98}O_6 = \begin{matrix} CH_2 . O . C_{16}H_{31}O \\ CH . O . C_{16}H_{31}O \\ CH_2 . O . C_{16}H_{31}O \end{matrix}$, soll unter den zwei festen Fettarten diejenige sein, welche in dem Menschenfette in vorherrschender Menge vorkommt (Langer)[2]). Das Palmitin kommt in allem tierischen Fett und auch in mehreren Arten vegetabilischen Fettes vor. Ein Gemenge von Stearin und Palmitin wurde früher Margarin genannt. Von
Palmitin. dem Vorkommen der Palmitinsäure, $C_{16}H_{32}O_2$, dürfte wohl etwa dasselbe wie für die Stearinsäure gelten. Das Gemenge dieser zwei Säuren wurde früher Margarinsäure genannt, und dieses Gemenge kommt — in oft sehr lang-

[1]) Annal. d. Chem. u. Pharm. **92**, S. 300.

[2]) Monatsh. f. Chem. **2**, vergl. auch Jaeckle, Zeitschr. f. physiol. Chem. **36**.

gezogenen, dünnen, um ihre Längenachse gedrehten, kristallinischen Blättchen — in altem Eiter, in dem Auswurfe bei Lungengangrän usw. vor.

Das Palmitin kristallisiert, beim Erkalten seiner warm gesättigten Lösung in Äther oder Alkohol, in sternförmigen Rosetten von feinen Nadeln. Das, Margarin genannte Gemenge von Palmitin und Stearin kristallisiert beim Erkalten der Lösung in Ballen oder kugeligen Massen, welche aus kürzeren oder längeren, dünnen Blättchen oder Nadeln, die oft grashalmähnlich gewunden erscheinen, bestehen. Wie das Stearin hat auch das Palmitin verschiedene Schmelz- und Erstarrungspunkte, je nach der Art und Weise, wie es vorher behandelt worden ist. Als Schmelzpunkt wird oft + 62° C angegeben. Nach einer anderen Angabe[1]) schmilzt es bei 50,5° C, erstarrt aber wieder bei weiterem Erwärmen und schmilzt dann neuerdings erst bei 66,50° C. Palmitin.

Die **Palmitinsäure,** $\begin{matrix}CH_3\\(CH_2)_{14}\\COOH\end{matrix}$, kristallisiert aus alkoholischer Lösung in Büscheln von feinen Nadeln. Der Schmelzpunkt ist + 62° C, doch ändert die Beimengung von Stearinsäure, wie Heintz gezeigt hat, je nach dem wechselnden relativen Mengenverhältnisse der zwei Säuren, den Schmelz- bezw. Erstarrungspunkt wesentlich. Die Palmitinsäure ist in kaltem Alkohol etwas weniger schwer löslich als die Stearinsäure; in siedendem Alkohol, Äther, Chloroform und Benzol sind beide dagegen etwa gleich löslich. Das Baryumsalz = 21,17 p. c. Ba; das Silbersalz enthält 29,72 p. c. Silber. Palmitinsäure.

Olein, Triolein, $C_{57}H_{104}O_6 = \begin{matrix}CH_2 . O . C_{18}H_{33}O\\CH . O . C_{18}H_{33}O\\CH_2 . O . C_{18}H_{33}O\end{matrix}$, kommt in allem tierischen Fett und in reichlicher Menge in den Pflanzenfetten vor. Es ist ein Lösungsmittel für Stearin und Palmitin. Die Ölsäure, Elainsäure, $C_{18}H_{34}O_2$, hat als Seifen wahrscheinlich etwa dasselbe Vorkommen wie die anderen Fettsäuren.

Das Olein ist bei gewöhnlicher Temperatur ein fast farbloses Öl von 0,914 spez. Gewicht, ohne Geruch und eigentlichen Geschmack. Bei — 6° C erstarrt es zu kristallinischen Nadeln. An der Luft wird es leicht ranzig. Es löst sich schwer in kaltem Alkohol, leichter in warmem oder in Äther. Von salpetriger Säure wird es in das isomere Elaidin übergeführt. Olein.

Die **Ölsäure,** $\begin{matrix}CH_3\\(CH_2)_7\\CH\\\vdots\\CH\\(CH_2)_7\\COOH\end{matrix}$, ist eine ungesättigte Säure der Reihe $C_nH_{n-2}O_2$

[1]) R. Benedikt, Analyse der Fette, 3. Aufl. 1897, S. 44.

und nimmt dementsprechend an der Stelle der Doppelbindung zwei Halogenatome, z. B. Jod, auf, ein Verhalten, welches der Bestimmung der Jodzahl nach v. Hübl zugrunde liegt. Durch Aufnahme von Wasserstoff, wie durch Erhitzen mit Jodwasserstoff und rotem Phosphor, geht sie in die entsprechende
Ölsäure. gesättigte Säure, die Stearinsäure, über. Bei ihrer Oxydation wird die Doppelbindung mit 2 HO-Gruppen gesättigt und es entsteht Dioxystearinsäure $CH_3(CH_2)_7 . CHOH . CHOH(CH_2)_7COOH$. An der Luft oxydiert sich die Ölsäure leicht unter Bildung saurer Produkte, und durch ihre Oxydation dürfte auch die Entstehung der in einzelnen Fällen im Tierfett gefundenen Monoxystearinsäure zu erklären sein. Beim Erhitzen liefert die Ölsäure neben flüchtigen Fettsäuren die bei 127° C schmelzende Sebazinsäure, $C_{10}H_{18}O_4$, und von salpetriger Säure wird sie in die isomere, feste, bei 45° schmelzende Elaidinsäure übergeführt.

Die Ölsäure ist bei gewöhnlicher Temperatur eine farb-, geschmack- und geruchlose, ölige Flüssigkeit, die bei etwa + 4° C kristallinisch erstarrt und dann erst bei + 14° C wieder schmilzt. Sie ist unlöslich in Wasser, löst sich aber in Alkohol, Äther, Chloroform und Petroleumäther. Mit konzentrierter Schwefelsäure und etwas Rohrzucker gibt sie eine prachtvoll rote oder rotviolette
Eigenschaften. Flüssigkeit, deren Farbe der bei der Pettenkoferschen Gallensäureprobe entstehenden ähnlich ist. Wird die Lösung der Ölsäure in Eisessig mit ein wenig Chromsäure (in Eisessig gelöst) und dann mit konzentrierter Schwefelsäure versetzt, so wird die grüne Lösung allmählich violett oder kirschrot und zeigt ein charakteristisches Spektrum mit 2 Streifen in Grün, einen breiten dicht am Blau und einen schwächeren näher dem Gelb (Lifschütz)[1]. Das Baryumsalz der Ölsäure enthält 19,65 p. c. Baryum; das Silbersalz 27,73 p. c. Silber.

Wird die wässerige Lösung der Alkaliverbindung der Ölsäure mit Bleiazetat gefällt, so erhält man eine weisse, zähe, klebrige Masse von ölsaurem Blei, welche in Wasser nicht, in Alkohol wenig, aber in Äther löslich ist. In Benzol ist dieses Salz leichter löslich als die Bleisalze der Stearin- und Palmitinsäure, und man benutzt dieses Verhalten der Bleisalze zu Äther und Benzol zur Trennung der Ölsäure von den anderen Fettsäuren.

Eine der Ölsäure verwandte Säure, die Döglingsäure, welche bei + 4° fest, bei + 16° flüssig wird und in Alkohol löslich ist, findet sich im Trane von Balaena rostrata. Nach H. Bull soll diese Säure indessen wahrscheinlich nur ein Gemenge von Ölsäure mit einer anderen, von ihm in Dorschleberöl gefundenen, auch in Heringsöl und Waltran vorkommenden
Andere Fettsäuren. Säure, Gadoleinsäure $C_{20}H_{38}O_2$, vom Schmelzpunkte + 24,5° sein. Ausser dieser Säure fand Bull im Dorschleberöl neben Myristin-, Palmitin-, Öl- und Erukasäure auch eine Säure von der Formel $C_{16}H_{30}O_2$. Kurbatoff[2]) hat das Vorkommen von Leinölsäure in dem Fette von Wels, Stör, Seehunden und einigen anderen Tieren wahrscheinlich gemacht. Trocknende Fette sind ferner von Amthor und Zink[3]) auch beim Hasen, Wildkaninchen, Wildschwein und Auerhahn gefunden worden.

Zum Nachweise von Fett in einer tierischen Flüssigkeit oder in tierischen Geweben muss man erst in passender Weise das Fett mit Äther ausschütteln

[1]) Zeitschr. f. physiol. Chem. **56**.
[2]) H. Bull, Ber. d. d. chem. Gesellsch. **39**. Kurbatoff, Malys Jahresb. **22**.
[3]) Zeitschr. f. anal. Chem. **36**.

oder extrahieren. Nach dem Verdunsten des Äthers wird der Rückstand auf Fett und Fettsäuren geprüft. Das Neutralfett erkennt man zum Unterschied von den Fettsäuren durch die Akroleinprobe, und die letzteren daran, dass sie bei ihrer Auflösung in einem von Alkannatinktur blauviolett gefärbten Alkohol-Äthergemenge dieses rot färben. Zur Trennung der Fette von Cholesterin und anderen nicht verseifbaren Stoffen wie auch zur Ermittelung der Art der verschiedenen Fettstoffe muss man die Fette mit Lauge, alkoholischer Kalilauge oder mit Natriumalkoholat verseifen. Bezüglich dieser Operationen wie auch der weiteren Untersuchung und der Trennung verschiedener Fettsäuren von einander wird auf ausführlichere Handbücher hingewiesen.

Nachweis und Untersuchung der Fette.

Es gibt auch einige andere chemische Prozeduren, welche für die Untersuchung der Fette von Wichtigkeit sind. Ausser dem Schmelz- bezw. Erstarrungspunkte bestimmt man nämlich auch folgendes: Die Säurezahl, welche ein Mass für den Gehalt eines Fettes an freien Fettsäuren gibt und die man durch Titration des in Alkohol-Äther gelösten Fettes mit $\frac{N}{10}$ alkoholischer Kalilauge unter Anwendung von Phenolphthalein als Indikator findet. Die Verseifungszahl, welche angibt, wie viele mg Kalihydrat bei der Verseifung von 1 g Fett mit (z. B. $\frac{N}{2}$) alkoholischer Kalilauge von den Fettsäuren gebunden werden. Die Reichert-Meisslsche Zahl, welche die Menge flüchtiger Fettsäuren angibt, die in einer bestimmten Menge Neutralfett (z. B. 5 g) enthalten ist. Das Fett wird verseift, darauf mit einer Mineralsäure übersäuert und destilliert, wobei die flüchtigen Fettsäuren übergehen und in titriertes Alkali aufgefangen werden. Die Jodzahl gibt die Menge Jod an, die von einer bestimmten Menge Fett durch Addition aufgenommen wird. Sie ist hauptsächlich ein Mass für den Gehalt des Fettes an ungesättigten Fettsäuren, in erster Linie an Ölsäure, bezw. Olein. Es können aber auch andere Stoffe (wie das Cholesterin) Jod und andere Halogene durch Addition aufnehmen. Die Jodzahl wird allgemein nach einem von v. Hübl herrührenden Verfahren bestimmt. Es ist ferner zu nennen die Azetylzahl, welche eine Schätzung der Menge solcher Fettbestandteile, welche OH-Gruppen enthalten, ermöglicht und welche eine Überführung der letztgenannten Stoffe (Oxyfettsäuren, Alkohole u. a.) in die entsprechenden Azetylester durch Kochen mit Essigsäureanhydrid voraussetzt.

Untersuchung der Fettarten.

Behufs einer quantitativen Bestimmung der Fette müssen die möglichst fein zerteilten, getrockneten Gewebe, bezw. der fein zerteilte Rückstand einer eingetrockneten Flüssigkeit mit Äther, Alkoholäther, Benzol oder einem anderen, passenden Extraktionsmittel erschöpft werden. Von den verschiedenen Extraktionsmitteln werden indessen Lezithin (Phosphatide) und andere Stoffe gelöst, welche die Werte des Fettes erhöhen können. Das zuverlässigste Verfahren zur quantitativen Fettbestimmung scheint dasjenige von Kumagawa und Suto zu sein. Es wird deshalb hier auf ihre Arbeit: „Ein neues Verfahren zu quantitativer Bestimmung des Fettes und der unverseifbaren Substanzen in tierischem Material nebst der Kritik einiger gebräuchlichen Methoden“ (Biochemische Zeitschrift Bd. 8), wo man auch ein Literaturverzeichnis findet, hingewiesen.

Quantitative Fettbestimmung

Die Fette sind arm an Sauerstoff, aber reich an Kohlenstoff und Wasserstoff. Sie repräsentieren also eine grosse Summe von chemischer Energie, und dementsprechend liefern sie auch bei ihrer Verbrennung reichliche Mengen Wärme. In dieser Hinsicht nehmen auch die Fette unter den Nahrungsstoffen den ersten Rang ein und sie werden hierdurch von sehr grosser Bedeutung für das Tierleben. Zu dieser Bedeutung, wie auch zu der Fettbildung und dem Verhalten des Fettes im Tierkörper, werden wir in einigen der folgenden Kapitel zurückkommen.

Bedeutung der Fette.

An die gewöhnlichen Tierfette schliessen sich die an anderer Stelle zu be-

sprechenden Cholesterin- und Isocholesterinester und die folgenden Stoffe sehr nahe an.

Walrat. Beim Pottwale findet sich in einer grossen Vertiefung der Schädelknochen eine beim lebenden Tiere ölige Flüssigkeit, der Walrat, welcher nach dem Tode beim Erkalten in einen festen kristallinischen Anteil, den Walrat im eigentlichen Sinne, und in einen flüssigen, das Walratöl, sich scheidet. Das letztere wird durch Auspressen von jenem getrennt. Der Walrat findet sich auch bei anderen Walfischen und bei einigen Delphinarten.

Walrat. Der gereinigte, feste Walrat, welcher Zetin genannt wird, ist ein Gemenge von Fettsäureestern. Der Hauptbestandteil ist der Palmitinsäure-Zetylester, dem geringe Mengen von Estern der Laurinsäure, Myristinsäure und Stearinsäure mit Radikalen der Alkohole Lethal, $C_{12}H_{25}.OH$, Methal $C_{14}H_{29}.OH$ und Stethal, $C_{18}H_{37}.OH$, beigemengt sind.

Zetin. Das **Zetin** ist eine schneeweisse, perlmutterglänzende, blättrig kristallinische, spröde, dem Anfühlen nach fettige Masse, welche je nach der Reinheit einen verschiedenen Schmelzpunkt + 30 bis + 50° C zeigt. Das Zetin ist unlöslich in Wasser, löst sich aber leicht in kaltem Äther, flüchtigen und fetten Ölen. Es löst sich in siedendem Alkohol, kristallisiert aber beim Erkalten aus. Von einer Lösung von Kalihydrat in Wasser wird es schwierig, von alkoholischer Kalilösung dagegen leicht verseift, und es werden dabei die obengenannten Alkohole frei gemacht.

Äthal. **Äthal** oder Zetylalkohol, $C_{16}H_{34}O = \begin{matrix}CH_3\\(CH_2)_{14}\\CH_2OH\end{matrix}$, welcher auch in kleinen Mengen im Bienenwachse und nach Ludwig und v. Zeynek auch im Dermoidzystenfett vorkommen soll, was indessen von Ameseder[1]) bezweifelt wird, stellt weisse, durchsichtige, geruch- und geschmacklose Kristallmassen dar, welche in Wasser unlöslich, in Alkohol und Äther aber leicht löslich sind. Das Äthal schmilzt bei + 49,5° C.

Das Walratöl soll bei der Verseifung Valeriansäure, kleine Mengen fester Fettsäuren und Physetölsäure liefern. Diese Säure, welche wie die Hypogäasäure die Zusammensetzung $C_{16}H_{30}O_2$ hat, kommt ferner nach Ljubarsky[2]) in reichlicher Menge im Seehundfette vor. Sie stellt farb- und geruchlose, nadelförmige, in Alkohol und Äther leicht lösliche Kristalle, welche bei + 34° C schmelzen, dar.

Bienenwachs. Das Bienenwachs dürfte auch im nächsten Anschluss an die Fette abgehandelt werden können. Es enthält drei Hauptbestandteile. 1. Die Zerotinsäure, $C_{26}H_{52}O_2$[3]), welche als Zerylester in chinesischem und als freie Säure in gewöhnlichem Wachs vorkommt. Sie löst sich in siedendem Alkohol und scheidet sich beim Erkalten kristallinisch aus. Der von ihr getrennte, erkaltete, alkoholische Auszug des Wachses enthält 2. das Zerolein, welches wahrscheinlich ein Gemenge mehrerer Stoffe ist, und 3. das Myrizin, welches den Hauptbestandteil des in Alkohol, warmem wie kaltem, unlöslichen Teiles des Wachses darstellt. Das Myrizin besteht hauptsächlich aus dem Palmitinsäureester des Melissyl-(Myrizyl)-Alkohols, $C_{30}H_{61}.OH$. Dieser Alkohol ist ein bei + 85° C schmelzender, seideglänzender, kristallinischer Stoff. Die in dem Karnaubawachse vorkommende Karnaubasäure, $C_{24}H_{48}O_2$, glaubt Durham[4]) aus der Ochsenniere isoliert zu haben.

2. Phosphatide.

Phosphatide. In naher Beziehung zu den Fetten steht eine Gruppe von stickstoffhaltigen, Phosphorsäure- und Fettsäureradikale enthaltenden Estern, deren am längsten bekannte Repräsentant das Lezithin ist. Das letztere ist eine Esterverbindung von einer stickstoffhaltigen Base, dem Cholin, mit einer Fettsäure-Glyzerinphosphorsäure, und Thudichum[5]) hat nachgewiesen, dass im Tierkörper, namentlich im

[1]) Ludwig u. v. Zeynek, Zeitschr. f. physiol. Chem. **23**; Ameseder ebenda **52**.

[2]) Journal f. prakt. Chem. (N. F.) **57**.

[3]) Vergl. Henriques, Ber. d. d. chem. Gesellsch. **30**, S. 1415.

[4]) Journ. of biol. Chem. **4**.

[5]) Die chemische Konstitution des Gehirns des Menschen und der Tiere Tübingen 1901.

Gehirne, eine grössere Anzahl von mehr oder weniger analog gebauten Stoffen vorkommt. Sämtlichen diesen Stoffen hat er den Gruppennamen *Phosphatide* gegeben.

Diejenigen Phosphatide, welche nur 1 Phosphorsäueradikal im Moleküle enthalten, nennt er Monophosphatide, die mit zwei solchen Radikalen Diphosphatide. Die Monophosphatide können ihrerseits ein, zwei oder mehrere Atome Sticktoff im Moleküle enthalten, und dementsprechend unterscheidet man zwischen Monoamido- (P:N = 1:1), Diamido- (P:N = 1:2), Triamidomonophosphatiden (P:N = 1:3) usw. Zu den Monoamidomonophosphatiden gehört die Lezithingruppe. Diamidomonophosphatide sind, ausser von Thudichum im Gehirne, auch in der Galle (Hammarsten), in Eigelb (Stern und Thierfelder), in Muskeln (Erlandsen) gefunden worden und scheinen überhaupt recht verbreitet zu sein. Ein Triamidomonophosphatid, von den Entdeckern „Neottin" genannt, haben S. Fränkel und Bolaffio[1]) aus Eigelb isoliert, und nach Thudichum kommt in der Rindergalle ein Tetraamidomonophosphatid vor. Unter den Monoamidodiphosphatiden (P:N = 2:1) ist das von Erlandsen entdeckte und näher studierte „Cuorin" zu erwähnen, und das Vorkommen eines Phosphatides von demselben Typhus im Eigelb ist neulich von H. Mac Lean[2]) angekündigt worden. Nach Thudichum soll es auch (in dem Gehirne) stickstofffreie Phosphatide geben; wenn aber dies richtig ist, dürften diese Stoffe jedenfalls vorläufig nicht zu den eigentlichen Phosphatiden zu rechnen sein. Mono- und Diphosphatide.

Die Phosphatide scheinen einander sehr nahe zu stehen; sie beeinflussen gegenseitig ihre Löslichkeit und Fällbarkeit und werden meistens als Gemenge ausgefällt, die ausserordentlich schwer in ihre Bestandteile zu trennen sind. Sie sind ferner meistens amorph und leicht oxydabel, und es ist also leicht verständlich, dass ihre Reindarstellung mit den allergrössten Schwierigkeiten verknüpft sein muss. Unter solchen Umständen liegt auch keine hinlängliche Gewähr für ihre chemische Individualität vor, und die Angaben über ihre Eigenschaften und Zusammensetzung müssen also mit einer gewissen Reservation aufgenommen werden. Schwierigkeiten der Darstellung.

Die bisher untersuchten Phosphatide scheinen meistens Esterverbindungen zwischen Stickstoffbasen und Fettsäure-glyzerinphosphorsäure zu sein. Nach Thudichum soll es aber auch Phosphatide geben, die keine Glyzeringruppe enthalten. Die in den Phosphatiden vorkommenden Fettsäuren können verschiedener Art sein. Regelmässig kommt jedoch, wie es scheint, mindestens ein Radikal der Ölsäure oder einer anderen, noch weniger gesättigten Fettsäure vor. Die Phosphatide addieren dementsprechend auch regelmässig Jod. Sie sind, wie gesagt, autoxydabel, nehmen Sauerstoff aus der Luft auf und verändern sich leicht (Erlandsen). Sie geben auch regelmässig eine schöne Reaktion mit der Konstituierende Bestandteile.

[1]) Hammarsten, Zeitschr. f. physiol. Chem. Bd. **36**, S. 528; Stern u. Thierfelder ebenda **53**; Erlandsen ebenda **51**; Fränkel (u. Bolaffio), Bioch. Zeitschr. **9**.

[2]) Thudichum, Virchows Arch. **156**; Erlandsen, l. c. H. Mac Lean, Zeitschr. f. physiol. Chem. **57**.

Pettenkoferschen Gallensäureprobe. Die Stickstoffbase ist meistens Cholin; in einigen Fällen ist ihre Natur unbekannt und in anderen sind die Angaben über dieselbe etwas strittig.

Die Phosphatide werden zu der in chemischer Hinsicht schlecht charakterisierten Gruppe der Lipoide gerechnet, weil sie meistens in Wasser nicht löslich sind und weil jedes Phosphatid wenigstens von einigen der gewöhnlichen Lösungsmittel der Fette gelöst wird. Unter einander können sie jedoch ein recht verschiedenes Verhalten zu solchen Lösungsmitteln zeigen, indem z. B. das eine in kaltem Alkohol oder Äther unlöslich, das andere dagegen darin löslich ist, und solche Verschiedenheiten sind für ihre Darstellung von Wichtigkeit. Von Azeton werden sie im allgemeinen aus ihrer Lösung, wenn auch nicht vollständig, gefällt, und auch dieses Verhalten kann für ihre Darstellung von besonderer Bedeutung sein. Die Phosphatide werden auch meistens von Metallsalzen, besonders Platinchlorid und Kadmiumchlorid, gefällt, ein Verhalten, welches man ebenfalls oft zu ihrer Reindarstellung benutzt hat. Die Brauchbarkeit dieses Verfahrens ist jedoch fraglich geworden, seitdem Erlandsen gezeigt hat, dass hierbei, wenigstens für gewisse Phosphatide, eine Zersetzung stattfindet.

Löslichkeitsverhältnisse.

Erlandsen hat ferner gefunden, dass wenn man die an der Luft getrocknete, fein pulverisierte Herzmuskulatur erst mit Äther erschöpft und dann mit Alkohol extrahiert, man in dem ersten Extrakte die Monophosphatide und in dem Alkoholextrakte die Diamidophosphatide, welche in den Geweben nicht frei, sondern gebunden vorkommen sollen, erhält. Ob diese Beobachtung für die Reindarstellung der Phosphatide von allgemeiner Bedeutung ist, steht noch dahin.

In Anbetracht der Unsicherheit, welche über die Eigenschaften und chemische Individualität der verschiedenen Phosphatide überhaupt herrscht, werden hier nur die am genauesten studierten Phosphatide, die Lezithine und das Cuorin, etwas ausführlicher besprochen: Die übrigen sollen in den betreffenden Kapiteln in dem Masse, wie dies nötig erscheint, ihre Besprechung finden.

Phosphatide.

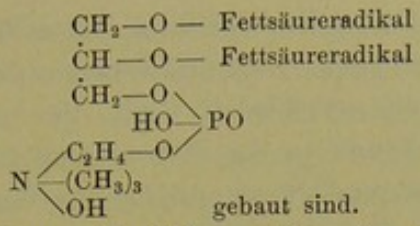
Lezithine. Diese Stoffe sind Esterverbindungen[1]) der von zwei Fettsäureradikalen substituierten Glyzerinphosphorsäure mit einer Base, dem Cholin. Es können also je nach der Art der in dem Lezithinmoleküle enthaltenen Fettsäuren verschiedene Lezithine, wie Stearyl- oder Palmityl- und Oleyllezithine vorkommen. Nach Thudichum[2]) enthält jedes echte Lezithin immer mindestens ein Ölsäureradikal; nach den Untersuchungen von Henriques und Hansen, Cousin und Erlandsen[3]) kann man jedoch kaum bezweifeln, dass das sogen. Lezithin aus Eigelb und Muskeln eine noch mehr ungesättigte Fettsäure als die Ölsäure enthalten muss. Sämtliche Lezithine sind Monoamidophosphatide, die nach dem Typus:

Lezithine.

[1]) Vergl. Strecker, Annal. d. Chem. u. Pharm. **148**; Hundeshagen, Journ. f. prakt. Chem. (N. F.) **28**; Gilson, Zeitschr. f. physiol. Chem. **12**.

[2]) J. L. W. Thudichum, Die chemische Konstitution des Gehirns des Menschen etc. Tübingen 1901.

[3]) Henriques u. Hansen, Skand. Arch. f. Physiol. **14** (1903). Cousin, Compt. Rend. **137**; Erlandsen, Zeitschr. f. physiol. Chem. **51**.



gebaut sind.

Die verschiedenen Lezithine stehen in ihrer Zusammensetzung einander sehr nahe. Ihr Gehalt an Phosphor ist 3,7—3,97 p. c. und an Stickstoff 1,7—1,9 p. c. Dem von Hoppe-Seyler und Diakonow[1]) studierten sogen. Distearyllezithin, dessen Bau jedoch wahrscheinlich ein anderer ist, gibt man die Formel $C_{44}H_{90}NPO_9$. Erlandsen gibt dem von ihm aus Herzmuskel und Eigelb isolierten Lezithin die Formel $C_{43}H_{80}NPO_9$. Zusammensetzung.

Beim Verseifen mit Alkalien oder Barytwasser wird das Lezithin in Fettsäure, Glyzerinphosphorsäure und Cholin zerlegt. Von verdünnten Säuren wird es nur langsam zersetzt; neben kleinen Mengen von Glyzerinphosphorsäure werden dabei reichliche Mengen von freier Phosphorsäure abgespalten. Auch von Enzymen (Lipase) wird das Lezithin, unter Abspaltung von Fettsäuren, zersetzt. Spaltungsprodukte.

Das Lezithin ist optisch aktiv, und da die abgespaltene Glyzerinphosphorsäure ebenfalls aktiv ist, fanden Willstätter und Lüdecke[2]) hierin eine Stütze für ihre Ansicht, dass die Phosphorsäure nicht an die mittlere unsymmetrische CH-Gruppe, sondern an die endständige CH_2-Gruppe des Glyzerins angeknüpft ist. Optisches Verhalten.

Das Lezithin findet sich nach Hoppe-Seyler[3]) in fast allen bisher darauf untersuchten tierischen und pflanzlichen Zellen und ebenso in fast allen tierischen Säften. Besonders reichlich kommt es in Gehirn, Nerven, Fischeiern, Eidotter, elektrischen Organen von Rochen, im Sperma und Eiter vor, und es findet sich ferner in den Muskeln und Blutkörperchen, in Blutplasma, Lymphe, Milch, namentlich Frauenmilch, und Galle. Auch in den verschiedensten pathologischen Geweben oder Flüssigkeiten ist das Lezithin gefunden worden. Hierzu ist indessen zu bemerken, dass man in den meisten Fällen nur indirekt durch Nachweis des organisch gebundenen Phosphors zu der Anwesenheit von Lezithin geschlossen hat, und dass die obigen Angaben hauptsächlich auf das Vorkommen von Phosphatiden sich beziehen. Vorkommen des Lezithins.

Dasselbe gilt auch für die Angaben über die Mengenverhältnisse des Lezithins in verschiedenen Organen und Geweben, wie auch in verschiedenen Altern. Auch in diesen Fällen ist das Lezithin nicht rein dargestellt worden, und die Bestimmungen gelten also nur für die ungefähren Mengen der Phosphatide. Derartige Bestimmungen von Siwertzow, Glikin und Nerking[4]) zeigen, dass, Quantitative Verhältnisse.

[1]) Hoppe-Seyler, Med.-chem. Unters. Heft 2 u. 3.

[2]) Ber. d. d. chem. Gesellsch. **37**.

[3]) Physiol. Chem. Berlin 1877—81, S. 57.

[4]) Siwertzow, Vergl. Bioch. Zentralbl. **2**, S. 310; W. Glikin, Bioch. Zeitschr. **4** u. **7**; J. Nerking ebenda **10**.

ausser im Rückenmark, Gehirn und Ei, Lezithine (Phosphatide) reichlich vorkommen in Knochenmark, Nebennieren, Herz und Lungen, dass aber die Mengen bei verschiedenen Tierarten recht verschieden sind. So fand z. B. Nerking beim Igel im Knochenmark 417 und in den Nebennieren 212,3 p. m. Lezithin, auf lebendes Organ berechnet, während die entsprechenden Werte beim Kaninchen 27,1, bezw. 23,9 p. m. waren. Derartige Bestimmungen haben ferner gezeigt, dass die Menge des Lezithins besonders bei Neugeborenen reichlich ist und dass die Phosphatide allem Anscheine nach für die Entwickelung von grosser Bedeutung sind. Die Neugeborenen bringen gewissermassen mit zur Welt einen Vorrat an Phosphatiden, welcher während des Zuwachses stetig abnimmt.

Physiologische Bedeutung.

Dass diese Lezithine von hoher Bedeutung für die Entwickelung und das Wachstum der lebenden Organismen wie für die bioplastischen Vorgänge überhaupt sind, geht in der Tat auch aus mehreren Beobachtungen hervor[1]), und in den Lezithinen, bezw. den Phosphatiden überhaupt, hat man zweifelsohne ein sehr wichtiges Material für den Aufbau der komplizierten phosphorhaltigen Nukleinsubstanzen der Zelle und des Zellkernes. Für ihre grosse Bedeutung spricht sowohl ihr verbreitetes Vorkommen wie der Umstand, dass sie primäre Zellbestandteile sind.

Eigenschaften.

Die Angaben über die Eigenschaften der Lezithine beziehen sich meistens auf das Lezithin des Hühnereies, welches man seit Hoppe-Seyler und Diakonow, allerdings ohne ganz überzeugende Gründe, als Distearyllezithin aufgefasst hat. Im wesentlichen stimmen andere Lezithinpräparate mit ihm überein, und etwaige Unterschiede zwischen verschiedenen Lezithinen können sehr wohl von Zersetzungsprodukten oder Beimengung von anderen Phosphatiden herrühren. Ob das sogenannte Distearyllezithin einen reinen einheitlichen Körper darstellt, ist übrigens sehr fraglich.

Durch starke Abkühlung seiner konzentrierten Lösung in starkem Alkohol kann das Lezithin in Körnchen oder warzigen Massen von kleinen Kristallblättchen gewonnen werden. In festem Zustande stellt es sonst eine wachsähnliche, knetbare, nach dem Trocknen im Vakuum pulverisierbare Masse dar, welche in Alkohol, besonders beim Erwärmen (auf 40 bis 50° C) sich löst und welche auch von Äther gelöst wird. Das Lezithin wird auch von Chloroform, Schwefelkohlenstoff, Benzol und fetten Ölen gelöst. Die Lösung der Lezithine aus Eigelb ist nach Ulpiani[2]) rechtsdrehend. P. Mayer[3]) behauptet, aus gewöhnlichem Lezithin razemisches und aus diesem (durch Spaltung mit Lipase) l-Lezithin dargestellt zu haben. Da er aber nicht mit reinem Lezithin gearbeitet hat, ist es schwer, seine Resultate zu beurteilen. Von Azeton wird das Lezithin, wenn auch nicht vollständig, aus seiner Lösung in Äther-Alkohol oder Chloro-

Eigenschaften.

[1]) Vergl. Stoklasa, Ber. d. d. chem. Gesellsch. **29**, Wien. Sitz.-Ber. **104**, Zeitschr. f. physiol. Chem. **25**; W. Danilewsky, Compt. Rend. **121** u. **123** und W. Koch, Zeitschr. f. physiol. Chem. **37**; P. Kyes ebenda **41** u. Berlin. klin. Wochenschr. 1904.

[2]) Chem. Zentralbl. 1901 **2**, S. 30 u. 193.

[3]) Bioch. Zeitschr. **1**.

form gefällt. In Wasser quillt es zu einer kleisterähnlichen Masse auf, die unter dem Mikroskope schleimig-ölige Tropfen oder Fäden, sogenannte Myelinformen (vergl. Kap. 12), zeigt. Beim Erwärmen dieser gequollenen Masse oder der konzentrierten alkoholischen Lösung findet eine Zersetzung unter Braunfärbung statt. Auch beim Stehen der Lösung oder der mit Wasser gequollenen Masse zersetzt sich das Lezithin und die Reaktion wird dabei sauer. Nach den Untersuchungen von Long [1]) scheint indessen das Lezithin viel widerstandsfähiger zu sein als man allgemein angibt, und weitere Untersuchungen mit reinem Lezithin sind wünschenswert.

Mit viel Wasser gibt das Lezithin eine Emulsion oder kolloidale Lösungen, die von Salzen, und zwar nicht nur, wie W. Koch behauptet hat, von solchen mit zweiwertigen Kationen, Ca, Mg u. a., sondern nach Long und F. Gephart [2]) auch von solchen mit einwertigen, wenn auch langsam, gefällt werden. Bei der Fäulnis entstehen Glyzerinphosphorsäure und Cholin, welch letzteres sich weiter unter Bildung von Methylamin, Ammoniak, Kohlensäure und Sumpfgas (Hasebroek) [3]) zersetzen kann. Wird trockenes Lezithin erhitzt, so zersetzt es sich, fängt Feuer, verbrennt und hinterlässt eine phosphorhaltige Kohle. Mit Ätzkali und Salpeter geschmolzen, liefert es Alkaliphosphat. Eigenschaften und Verhalten des Lezithins.

Das Lezithin verbindet sich mit Säuren und Basen. Die Verbindung mit Chlorwasserstoffsäure gibt mit Platinchlorid eine in Alkohol unlösliche, in Äther lösliche Doppelverbindung, welche (für Distearyllezithin) 10,2 p. c. Platin enthält. Die Kadmiumchloridverbindung, welche 3 Mol. Lezithin und 4 Mol. Kadmiumchlorid enthalten soll (Ulpiani [4]), ist schwerlöslich in Alkohol, löst sich aber in einem Gemisch von Schwefelkohlenstoff und Äther oder Alkohol. Zu erwähnen sind ferner die Molybdänverbindungen (Ehrenfeld [5]). Eine Lösung von Lezithin in Alkohol wird nicht von Bleizucker und Ammoniak gefällt. Verbindungen.

Das Lezithin wird leicht von anderen Stoffen, wie von Eiweissstoffen mit ausgefällt und es kann die Löslichkeit anderer Stoffe wesentlich verändern. Inwieweit es hierbei um eine Adsorption oder um chemische Verbindungen sich handelt, ist nicht klar, und die Verhältnisse dürften nicht in allen Fällen dieselben sein. Die „Verbindungen“ mit Eiweiss, die Vitelline und Lezithalbumine sind schon in einem vorigen Kapitel besprochen worden, und die Notwendigkeit mehr eingehender Untersuchungen auf diesem Gebiete wurde dort hervorgehoben. Ebenso erwünscht sind aber auch fortgesetzte Untersuchungen

[1]) Journ. of Amer. chem. Soc. **30** (1908).

[2]) W. Koch, Zeitschr. f. physiol. Chem. **37**; Long u. Gephart, Journ. of Amer. chem. Soc. **30**; vergl. auch O. Porges u. E. Neubauer, Bioch. Zeitschr. **7**.

[3]) Zeitschr. f. physiol. Chem. **12**.

[4]) Chem. Zentralbl. 1901 **2**, S. 30 u. 193.

[5]) Zeitschr. f. physiol. Chem. **56**.

Lezithinzucker. über die sogenannten Lezithinzucker (Bing), über deren Natur man nicht einig ist. Nach den Untersuchungen von Winterstein, Hiestand und E. Schulze[1]) sollen im Pflanzenreiche kohlehydrathaltige Lezithine (Phosphatide) vorkommen, die bis gegen 20 p. c. Kohlehydrat enthalten können. Inwieweit es hier um Verbindungen oder Beimengungen sich handelt, ist jedoch nicht klar. Dasselbe gilt von dem von Glikin[2]) beobachteten Eisengehalte der Lezithine (bezw. der Phosphatide).

Zur Darstellung der Lezithine sind verschiedene Methoden von Strecker, Hoppe-Seyler und Diakonow, Thudichum, Gilson Zuelzer und Bergell[3]) ausgearbeitet worden; da aber keine von ihnen ein sicher reines Produkt liefert, kann hier nur auf dieselben hingewiesen werden. Nach den Erfahrungen von Erlandsen scheinen alle Methoden, welche auf Fällung des Lezithins als Metallverbindungen basieren, zu vermeiden sein. Das beste Verfahren basiert auf der Löslichkeit des Lezithins in Alkohol und in Äther in der Kälte und seiner Fällbarkeit durch Azeton (Erlandsen, H. E. Roaf und E. Edie[4]). Bezüglich der Darstellung der Lezithine wird besonders auf die Arbeit von Erlandsen hingewiesen.

Darstellungs-Methoden.

Eine quantitative Bestimmungsmethode des Lezithins gibt es zurzeit nicht. Das bisher übliche Verfahren, aus dem Phosphorgehalte des Alkohol-Ätherextraktes den Gehalt an Lezithin zu berechnen, ist unbrauchbar, indem man hier den Phosphorgehalt sämtlicher Phosphatide und nicht denjenigen des Lezithins bestimmt. Selbst der Nachweis des Cholins ist nicht beweisend, indem diese Base wahrscheinlich auch in anderen Phosphatiden vorkommt. Zum Nachweis des Cholins stellt man gewöhnlich die Platindoppelverbindung dar und verfährt dabei in der unten anzugebenden Weise. Zur gesonderten Bestimmung von Lezithin und dem Kephalin erhitzte Koch früher mit Jodwasserstoff und bestimmte teils die unter 240° und teils die bis gegen 300° abgespaltenen Metylgruppen. Statt dessen empfiehlt er nun mit Woods[5]) die Trennung durch Fällung in alkoholischer Lösung im Sieden mit alkoholischer Bleiazetatlösung und ein wenig Ammoniak, wobei nur das Kephalin gefällt wird.

Quantitative Bestimmung und Nachweis.

Kephalin ist ebenfalls ein Monoamidomonophosphatid, dessen Formel nach den Untersuchungen von Thudichum und Koch[6]) wahrscheinlich $C_{42}H_{82}NPO_{13}$ ist und welches bis auf weiteres zu der Lezithingruppe gerechnet werden dürfte. Bezüglich der Konstitution dieses schwer zu reinigenden Stoffes divergieren jedoch die Ansichten der genannten zwei Forscher bedeutend. Nach Thudichum gibt nämlich das Kephalin als Spaltungprodukte Neurin, Glyzerinphosphorsäure, Stearinsäure und eine spezifische Fettsäure, die Kephalinsäure. Nach Koch enthält es dagegen nur eine an Stickstoff gebundene Methylgruppe

Kephalin.

[1]) Winterstein u. Hiestand, Zeitschr. f. physiol. Chem. **47** u. **54**; Schulze ebenda **52** u. **55**.

[2]) Ber. d. d. chem. Gesellsch. **41**.

[3]) Strecker, Annal. d. Chem. u. Pharm. **148**; Gilson, Zeitschr. f. physiol. Chem **12**; Zuelzer ebenda **27**; Bergell, Ber. d. d. chem. Gesellsch. **33**.

[4]) Erlandsen l. c.; Roaf u. Edie. Thompson Yates u. Johnston Laborat. Rep. Vol. **6**; Part. **1**. 1905.

[5]) Koch u. Woods, Journ. of biol. Chem. **1**.

[6]) Thudichum l. c.; Koch, Zeitschr. f. physiol. Chem. **36**.

und ist nach ihm wahrscheinlich Dioxystearylmonomethyllezithin, während es nach COUSIN[1]), wie das Lezithin, Stearinsäure, eine ungesättigte Fettsäure, Glyzerinphosphorsäure und Cholin als Zersetzungsprodukte liefert. Das Kephalin ist amorph und quillt mit Wasser auf wie das Lezithin. Es löst sich in kaltem Äther, Eisessig und Chloroform, ist aber in Azeton und in Alkohol, sowohl kaltem wie warmem, unlöslich. Die alkoholische Lösung wird, wie oben angegeben, von alkoholischer Bleiazetatlösung gefällt. Man erhält das Kephalin aus der mit Azeton entwässerten Gehirnmasse durch Extraktion mit Äther und Fällung des konzentrierten Ätherextraktes mit Alkohol. Das Kephalin ist vielleicht identisch mit einer von ZUELZER[2]) aus dem Gehirne isolierten Myelinsubstanz. Die verschiedenen Angaben über seine Spaltprodukte sprechen jedoch gegen die Reinheit und chemische Individualität des Kephalins. Kephalin.

Unter den Spaltprodukten der Lezithine ist besonders das Cholin von grösserem Interesse.

Cholin (Trimethyloxäthylammoniumhydroxyd) $C_5H_{15}NO_2 =$

$HO.N\begin{cases}CH_2.CH_2(OH)\\(CH_3)_3\end{cases}$ steht in naher Beziehung zu der giftigen Base Neurin (Trimethylvinylammoniumhydroxyd), $HO.N\begin{cases}(CH_3)_3\\CH:CH_2\end{cases}$, welche nach BRIEGER durch Bakterienwirkung aus dem Cholin entstehen soll, und ferner zu dem im Fliegenpilze vorkommenden Muskarin $HO.N\begin{cases}(CH_3)_3\\CH_2CHO\end{cases}$, dem Aldehyde des Cholins, und dem Betain, $(CH_3)_3N\begin{cases}O\\CH_2\end{cases}CO$, welches als Anhydrid der dem Cholin entsprechenden Säure aufgefasst werden kann. Muskarin und Betain können durch Oxydation des Cholins gewonnen werden. Das Cholin liefert als Zersetzungsprodukt Trimethylamin, welches auch bei seiner Umsetzung im Tierkörper zu entstehen scheint. Cholin und verwandte Basen.

Das Cholin kommt sowohl im Pflanzen- wie im Tierreiche vor. Im Blute haben MOTT und HALLIBURTON es wiederholt bei degenerativen Krankheiten des Nervensystemes gefunden; aber auch im normalen Blute ist es, wie MARINO ZUCO[3]) zuerst zeigte, vorhanden. In den Nebennieren wurde es zuerst von MARINO ZUCO (als Neurin bezeichnet) und später von LOHMANN gefunden, und endlich ist es in neuerer Zeit von anderen Forschern, unter denen C. SCHWARZ und v. FÜRTH besonders zu nennen sind, in verschiedenen Organen gefunden worden. Das Cholin ist wohl als Spaltprodukt des Lezithins im Tierkörper auf- Cholin. Vorkommen.

[1]) Compt. rend. soc. biol. **62**.

[2]) Zeitschr. f. physiol. Chem. **27**.

[3]) MOTT u. HALLIBURTON, Philos. Trans. Ser. B. **191** (1899) u. **194** (1901); MARINO ZUCO, vergl. MALYS Jahresb. Bd. **24**, S. 181 u. 698.

zufassen, und es scheint als Antagonist des Adrenalins (in den Nebennieren) durch seine blutdruckerniedrigende Wirkung und durch seine anregende Wirkung auf gewisse Sekretionen (Lohmann, Theissier und Thévenot, v. Fürth und Schwarz)[1]) von physiologischer Bedeutung zu sein.

Das Cholin ist eine sirupartige, mit absolutem Alkohol leicht mischbare Flüssigkeit. Mit Salzsäure gibt es eine, in Wasser und Alkohol sehr leicht lösliche, in Äther, Chloroform und Benzol unlösliche Verbindung, die mit Platinchlorid eine in Wasser leicht lösliche, in absolutem Alkohol und Äther unlösliche, gewöhnlich in sechsseitigen, orangefarbigen Tafeln kristallisierende Doppelverbindung gibt, die zum Nachweis und zur Erkennung der Base benutzt werden kann. Mit Quecksilber- und Goldchlorid gibt es ebenfalls kristallisierende Doppelverbindungen. Von Jodjodkalium wird das Cholin gefällt (Gulewitsch), und nach Stanek[2]) kann man das Kaliumtrijodid zur quantitativen Bestimmung desselben benutzen. Beim Erhitzen der freien Base zerfällt sie in Trimethylamin, Äthylenoxyd und Wasser.

Eigenschaften.

Zur Darstellung des Cholins aus Lezithinen und zugleich zum Nachweis der letzteren in einem Alkohol-Ätherextrakte kocht man den Rückstand des letzteren, bezw. das feste Lezithin mit Barytwasser eine Stunde, filtriert, fällt den überschüssigen Baryt mit C_2O aus, filtriert heiss, konzentriert zum Sirup, extrahiert mit absolutem Alkohol, wobei glyzerinphosphorsaures Baryum ungelöst zurückbleibt, und fällt das Filtrat mit alkoholischer Platinachloridlösung.

Darstellung.

Die Glyzerinphosphorsäure $C_3H_9PO_6 = \begin{matrix} CH_2(OH) \\ \dot{C}H(OH) \\ \dot{C}H_2-O \\ OH \\ OH \end{matrix} \diagdown\!\!\diagup PO$ ist eine zweibasische Säure, die in tierischen Säften und Geweben wahrscheinlich nur als Spaltungsprodukt des Lezithins vorkommt. Die aus Lezithin abgespaltene Glyzerinphosphorsäure ist nach Willstätter und Lüdecke[3]) optisch aktiv. Ihre Baryum- und Kalziumsalze sind nämlich lävogyr und verhalten sich in gewissen Hinsichten anders als die entsprechenden Salze der synthetisch dargestellten Glyzerinphosphorsäure.

Glyzerinphosphorsäure.

Die Diamidomonophosphatide sind leider nur wenig studiert worden, und das Triamidomonophosphatid Neottin soll in einem folgenden Kapitel (13) weiter erwähnt werden. Das einzige, bisher genauer studierte Monoamidodiphosphatid ist das von Erlandsen entdeckte Cuorin.

Cuorin, $C_{71}H_{125}NP_2O_{21}$, ist ein von Erlandsen[4]) aus dem Herzmuskel des Ochsens dargestelltes Monoamidodiphosphatid, dessen Jodzahl 101 ist. Als Spaltprodukte lieferte es 3 Mol. Fettsäuren unbekannter Natur, aber zum Teil oder ganz den Reihen $C_nH_{2n-4}O_2$, und $C_nH_{2n-6}O_2$ angehörend, ferner Glyzerin,

Cuorin.

[1]) A. Lohmann, Pflügers Arch. **118** u. **122**; O. v. Fürth u. C. Schwarz ebenda **124**, wo man auch die Literatur findet.

[2]) Gulewitsch, Zeitschr. f. physiol. Chem. **24**; Stanek ebenda **46**. Bezüglich der quant. Bestimmung vergl. man ferner Kiesel ebenda **53**; Stanek ebenda **54**; G. Moruzzi ebenda **55**; H. Mac Lean ebenda **55**.

[3]) Ber. d. d. chem. Gesellsch. **37**.

[4]) Zeitschr. f. physiol. Chem. **51**, wo man auch die Darstellungsmethode findet.

Phosphorsäure und eine nicht näher bekannte Base, die jedenfalls nicht Cholin ist. Das Cuorin ist autoxydabel und gibt die Pettenkoferˢche Gallensäureprobe.

Eigenschaften.

Das Cuorin ist amorph, gelbbraun, harzähnlich. Mit Wasser gibt es eine neutrale, emulsionsähnliche Lösung. Es reduziert nicht die Fehlingsche Lösung, selbst nicht nach Kochen mit einer Säure. Es ist löslich in Äther, Chloroform, Petroleumäther und Schwefelkohlenstoff. In Benzol löst es sich schwerer; es ist unlöslich in Äthyl- und Methylalkohol und Azeton. Aus Alkohol-Ätherlösung wird es gefällt von Kadmium- oder Platinchlorid.

Sechstes Kapitel.

Das Blut.

Das Blut ist in gewisser Hinsicht als ein flüssiges Gewebe zu betrachten und es besteht aus einer durchsichtigen Flüssigkeit, dem *Blutplasma*, in welchem eine ungeheuere Menge von festen Partikelchen, die *roten* und *farblosen Blutkörperchen* (und die *Blutplättchen*) suspendiert sind. Im Blute findet man auch Schollen verschiedener Art, die als Umwandlungsprodukte der Formelemente anzusehen sind[1]).

Hauptbestandteile des Blutes.

Ausserhalb des Organismus gerinnt das Blut bekanntlich rascher oder langsamer, im allgemeinen aber binnen einigen Minuten nach dem Aderlasse. Alle Blutarten gerinnen nicht mit derselben Geschwindigkeit. Die einen gerinnen rascher, die anderen langsamer. Bei den Wirbeltieren mit gekernten Blutkörperchen (Vögeln, Reptilien, Batrachiern und Fischen) gerinnt das Blut, wie Delezenne gezeigt hat, äusserst langsam, wenn man es unter sorgfältiger Vermeidung der Berührung mit den Geweben auffängt. Bei Berührung mit den Geweben oder mit Gewebsextrakten gerinnt es dagegen nach wenigen Minuten. Das Blut mit kernlosen Blutkörperchen (von Säugetieren) gerinnt im allgemeinen sehr rasch. Doch kann auch hier die Gerinnung durch sorgfältige Vermeidung jeder Berührung mit den Geweben etwas verzögert werden (Spangaro, Arthus[2]). Unter den bisher näher untersuchten Blutarten von Säugetieren gerinnt das Pferdeblut am langsamsten. Durch rasches Abkühlen kann die Gerinnung mehr oder weniger verzögert werden, und wenn man Pferdeblut direkt aus der Ader in einen nicht zu weiten, stark abgekühlten Glaszylinder einströmen und dann bei etwa 0° C abgekühlt stehen lässt, kann das Blut mehrere Tage flüssig bleiben. Es trennt sich dabei allmählich in eine obere, bernsteingelbe, aus Plasma, und eine untere rote, aus Blutkörperchen mit nur wenig Plasma bestehende Schicht. Zwischen beiden sieht man eine weisslich graue Schicht, welche aus weissen Blutkörperchen besteht.

Gerinnung des Blutes.

---

[1]) Vergl. Latschenberger, Wien. Sitz.-Ber. **105**.

[2]) Delezenne, Compt. rend. soc. biol. **49**; Spangaro, Arch. ital. de Biol. **32**; Arthus, Journ. d. Physiol. et Pathol. **4**.

Das so gewonnene Plasma ist nach dem Filtrieren eine klare, bernsteingelbe, gegen Lackmus alkalische Flüssigkeit, welche bei etwa 0° C längere Zeit flüssig gehalten werden kann, bei Zimmertemperatur aber bald gerinnt.

Die Gerinnung des Blutes kann auch in anderer Weise verhindert werden. Nach Injektion von Pepton- oder richtiger Albumoselösung in die Blutmasse (an lebenden Hunden) gerinnt das Blut nach dem Aderlasse nicht (Fano, Schmidt-Mülheim[1]). Das aus solchem Blute durch Zentrifugieren gewonnene Plasma wird Peptonplasma genannt. Wie die Fibrinalbumosen wirken nach Arthus und Huber[2]) beim Hunde auch die Kaseosen und Gelatosen. In analoger Weise wirkt auch das Aalserum und einige lymphtreibende Organenextrakte (vgl. Kap. 7). Auch durch Injektion in den Blutstrom von einer Infusion auf die Mundteile des offizinellen Blutegels oder von einer Lösung der wirksamen Substanz einer solchen Infusion, des Hirudins (Franz), wird die Gerinnung des Blutes warmblütiger Tiere verhindert (Haycraft)[3]). Lässt man das Blut direkt aus der Ader in Neutralsalzlösung, z. B. in eine gesättigte Magnesiumsulfatlösung (1 Vol. Salzlösung und 3 Vol. Blut), unter Umrühren einfliessen, so erhält man ein Blut-Salzgemenge, welches tagelang ungeronnen bleibt. Die Blutkörperchen, welche infolge ihrer Elastizität sonst leicht durch die Poren eines Papierfiltrums hindurchschlüpfen, werden durch das Salz mehr fest und steif, so dass sie leicht abfiltriert werden können. Das so gewonnene, nicht spontan gerinnende Plasma wird „Salzplasma" genannt. Verhinderte Gerinnung.

Eine besonders gute Methode zur Verhinderung der Gerinnung des Blutes besteht darin, dass man nach dem Verfahren von Arthus und Pagès[4]) das Blut in so viel einer verdünnten Kaliumoxalatlösung auffängt, dass das Gemenge 0,1 p. c. Oxalat enthält. Die löslichen Kalksalze des Blutes werden von dem Oxalate gefällt und hierdurch verliert das Blut seine Gerinnungsfähigkeit. Andererseits können aber auch die Chloride von Kalzium, Baryum und Strontium, wie Horne[5]) fand, wenn sie in grösserer Menge, bis zu 2—3 p. c., vorhanden sind, die Gerinnung mehrere Tagen verhindern. Zur Gewinnung eines nicht gerinnenden Blutplasmas eignet sich nach Arthus[6]) ganz besonders das Auffangen des Blutes in Fluornatriumlösung, bis zu einem Gehalte von 0,3 p. c. NaFl. Kalksalze und Gerinnung.

Bei der Gerinnung scheidet sich in dem vorher flüssigen Blute ein unlöslicher oder sehr schwer löslicher Eiweissstoff, das Fibrin, aus. Wenn diese Ausscheidung in der Ruhe geschieht, gerinnt das Blut zu einer festen Masse, welche, wenn sie am oberen Rande von der Wandung des Gefässes vorsichtig getrennt wird, allmählich unter Auspressung von einer klaren, gewöhnlich gelb- Fibrin.

[1]) Fano, Arch. f. (Anat. u.) Physiol. 1881; Schmidt-Mühlheim ebenda 1880.

[2]) Arch. de Physiol. (5) 8.

[3]) Haycraft, Proc. physiol. Soc. 1884, S. 13 und Arch. f. exp. Path. u. Pharm. **18**; Franz, Arch. f. exp. Path. u. Pharm. **49**.

[4]) Arch. d. Physiol. (5) **2** und Compt. Rend. **112**.

[5]) Journ. of Physiol. **19**.

[6]) Journ. de Physiol. et Path. **3** u. **4**.

gefärbten Flüssigkeit, dem Blutserum, sich zusammenzieht. Das feste Gerinnsel, welches die Blutkörperchen einschliesst, nennt man Blutkuchen (Placenta Sanguinis). Wird das Blut während der Gerinnung geschlagen, so scheidet sich das Fibrin als elastische Fasern oder faserige Massen ab, und das von ihnen getrennte defibrinierte Blut, bisweilen auch Cruor[1]) genannt, besteht aus Blutkörperchen und Blutserum. Das defibrinierte Blut besteht also aus Blutkörperchen und Serum, das ungeronnene Blut dagegen aus Blutkörperchen und Blutplasma. Der wesentlichste chemische Unterschied zwischen Blutserum und Blutplasma liegt darin, dass in dem Blutserum die im Blutplasma vorkommende Muttersubstanz des Fibrins — das Fibrinogen — nicht oder nur spurenweise vorkommt, während das Serum verhältnismässig reich an einem anderen Stoffe, dem Fibrinfermente (vergl. unten), ist.

Blutserum, Blutkuchen, Cruor.

I. Blutplasma und Blutserum.

Das Blutplasma.

Bei der Gerinnung des Blutes findet in dem Plasma eine chemische Umsetzung statt. Ein Teil von dem Eiweisse desselben scheidet sich als unlöslicher Faserstoff ab. Die Eiweissstoffe des Plasmas müssen also in erster Linie besprochen werden, und diese Eiweissstoffe sind — insoweit als sie bisher näher studiert worden sind — Fibrinogen, Nukleoproteid, Serumglobuline und Serumalbumine.

Eiweissstoffe des Blutplasmas.

Das **Fibrinogen** kommt in Blutplasma, Chylus, Lymphe, einigen Trans- und Exsudaten, ferner im Knochenmark (P. Müller) und vielleicht auch in anderen lymphoiden Organen vor. Die Bildungsstätten des Fibrinogens sind nach Mathews die Leukozyten, namentlich des Darmes, nach Müller das Knochenmark und wahrscheinlich andere lymphoide Organe, wie Milz und Lymphdrüsen, und nach Doyon und Mitarbeitern und Nolf die Leber. Für die Annahme, dass die Darmwand eine Bildungsstätte des Fibrinogens sei, eine Ansicht, die schon Dastre ausgesprochen hat, könnte man ausser den direkten Untersuchungen von Mathews auch die alten, mehrfach bestätigten Angaben, dass das Blut der Mesenterialvenen reicher an Fibrinogen als das arterielle Blut ist, ins Feld führen. Dieser Ursprung des Fibrinogens ist jedoch durch spätere Untersuchungen von Doyon, Cl. Gautier und Morel unwahrscheinlich geworden. Für eine Fibrinogenbildung im Knochenmark und in anderen, lymphoiden Organen spricht das von P. Müller nachgewiesene Vorkommen des Fibrinogens in dem erstgenannten Organe und die Vermehrung desselben sowohl

Bildungsstätten des Fibrinogens.

[1]) Der Name Cruor wird jedoch in verschiedenem Sinne gebraucht. Man versteht darunter bisweilen nur das zu einer roten Masse fest geronnene Blut, in anderen Fällen dagegen den Blutkuchen, nach der Abtrennung des Serums, und endlich bisweilen auch den aus defibriniertem Blute durch Zentrifugieren gewonnenen oder nach einigem Stehen auftretenden, aus roten Blutkörperchen bestehenden Bodensatz.

in Blut wie in Knochenmark bei mit gewissen Bakterien, namentlich Eiterstaphylokokken, immunisierten Tieren. Hierfür spricht ferner auch die von vielen Forschern wie Langstein und Mayer, Morawitz und Rehn nachgewiesene Beziehung zwischen Fibrinmenge und Leukozytose. Eine Beteiligung der Leber an der Fibrinogenbildung wird dadurch wahrscheinlich, dass die Menge des Fibrinogens im Blute nach Leberexstirpation stark abnimmt (Nolf), dass dieser Eiweissstoff bei Phosphorvergiftung sogar im Blute fehlen kann (Corin und Ansiaux, Jacoby, Doyon, Morel und Kareff[1]) und dass das Lebervenenblut nach Doyon, Morel und Kareff[2]) reicher an Fibrinogen als das Blut anderer Gefässe sein soll. Fibrinogenbildung.

Das Fibrinogen hat die allgemeinen Eigenschaften der Globuline, unterscheidet sich aber von anderen Globulinen durch folgendes. In feuchtem Zustande stellt es weisse, zu einer zähen, elastischen Masse oder Klümpchen leicht sich zusammenballende, in verdünnter Kochsalzlösung lösliche Flöckchen dar. Die Lösung in NaCl von 5—10 p. c. koaguliert beim Erwärmen auf + 52 à 55° C und die kochsalzarme, äusserst schwach alkalische oder fast neutrale Lösung gerinnt bei + 56° C oder ganz derselben Temperatur, bei welcher das Blutplasma selbst gerinnt. Fibrinogenlösungen werden von einem gleichen Volumen gesättigter Kochsalzlösung gefällt, und von NaCl in Substanz im Überschusse können sie ganz vollständig gefällt werden (Unterschied von Serumglobulin). Eine, mit möglichst wenig Alkali bereitete salzfreie Lösung von Fibrinogen gibt mit $CaCl_2$ einen bald unlöslich werdenden kalkhaltigen Niederschlag. Bei Gegenwart von NaCl oder bei Zusatz von überschüssigem $CaCl_2$ tritt der Niederschlag nicht auf[3]). Von konzentrierter Fluornatriumlösung in genügender Menge kann eine neutrale Fibrinogenlösung gefällt werden. Fibrinogene aus verschiedenen Blutarten verhalten sich hierbei etwas verschieden. Die Fällung des Pferdeblutfibrinogens löst sich nach Huiskamp[4]) in NaCl-Lösung von 3—5 p. c. kaum bei Zimmertemperatur, dagegen bei 40—45° C. Sie löst sich ferner in Ammoniak von 0,05 p. c., und nach Zusatz von 3—5 p. c. NaCl kann diese Lösung neutralisiert werden. Das so nach Huiskamp dargestellte Fibrinogen hat seine typischen Eigenschaften bewahrt. Von dem Myosin, welches bei etwa derselben Temperatur wie das Fibrinogen gerinnt, wie auch von anderen Eiweissstoffen unterscheidet sich das letztere durch die Eigen- Eigenschaften des Fibrinogens.

[1]) P. Th. Müller, Hofmeisters Beiträge **6**; Mathews, Amer. Journ. of Physiol. **3**; Nolf, Bull. Acad. Roy. Belg. 1905 u. Arch. intern. d. Physiol. **3**, 1905; Langstein u. M. Mayer, Hofmeisters Beiträge **5**; Morawitz u. Rehn, Arch. f. exp. Path. u. Pharm. **58**; Corin u. Ansiaux, Malys Jahresb. **24**; Jacoby, Zeitschr. f. physiol. Chem. **30**; Doyon, Morel u. Kareff, Compt. Rend. **140**; Doyon, Morel u. Péju, Comp. rend. soc. biol. **58**; Doyon, Cl. Gautier u. Morel ebenda **62**.

[2]) Journ. de Physiol. 8 (1906).

[3]) Vergl. Hammarsten, Zeitschr. f. physiol. Chem. **22** und Cramer ebenda **23**.

[4]) Huiskamp, Zeitschr. f. physiol. Chem. **44** (u. **46**). Bezüglich des Fibrinogens wird im übrigen auf die Aufsätze von Hammarsten in Pflügers Arch. **19** u. **22** und Zeitschr. f. physiol. Chem. **28** verwiesen.

schaft, unter gewissen Verhältnissen in Faserstoff übergehen zu können. Das Fibrinogen wirkt zersetzend auf Hydroperoxyd. Durch Ausfällung mit Wasser oder mit verdünnter Säure wird es bald unlöslich. Die sp. Drehung ist nach MITTELBACH [1]) für Fibrinogen aus Pferdeblut: $(\alpha)D = -52{,}5^0$.

Aus dem Salzplasma oder Oxalatplasma kann das Fibrinogen leicht durch Ausfällung mit dem gleichen Volumen gesättigter NaCl-Lösung abgeschieden werden. Hierbei ist jedoch zu beachten, dass man das Oxalatplasma erst dann weiter verarbeiten soll, wenn es in der Kälte einen (proenzymhaltigen) Niederschlag abgesetzt hat, welcher abfiltriert werden muss. Tut man dies nicht, so erhält man regelmässig ein unreines Fibrinogen. Ein Neutralisieren des Plasmas ist weder notwendig noch überhaupt zu empfehlen. Zur weiteren Reinigung des einmal ausgesalzenen Fibrinogens wird der Niederschlag ausgepresst, in Kochsalzlösung von etwa 8 p. c. aufgelöst, das Filtrat mit gesättigter Kochsalzlösung wie oben gefällt und, nachdem auf diese Weise dreimal mit NaCl-Lösung gefällt worden ist, die zuletzt erhaltene, zwischen Papier ausgepresste Fällung in Wasser fein zerteilt. Das Fibrinogen löst sich dann mit Hilfe der in dem Niederschlage eingeschlossenen kleinen Kochsalzmenge, und die Lösung kann durch Dialyse gegen äusserst schwach alkalisches Wasser salzfrei gewonnen werden. Durch Ausfällung mit dem doppelten Volumen gesättigter Fluornatriumlösung, Auflösen in Wasser mit 0,05 p. c. Ammoniak, Neutralisation der mit NaCl versetzten Lösung und Wiederholung dieses Verfahrens kann das Fibrinogen fast vollständig von dem später zu erwähnenden Fibringlobulin befreit werden (HUISKAMP). Nach REYE [2]) kann man auch das Fibrinogen durch fraktionierte Fällung des Plasmas mit gesättigter Ammoniumsulfatlösung darstellen. Über die Reinheit des so gewonnenen Fibrinogens liegt jedoch noch keine hinreichend grosse Erfahrung vor. Aus Transsudaten erhält man gewöhnlich ein von Lezithin stark verunreinigtes Fibrinogen, welches ohne Zersetzung kaum rein zu gewinnen ist. Die Methoden zum Nachweise und zur quantitativen Bestimmung des Fibrinogens in einer Flüssigkeit gründeten sich früher auf der Eigenschaft desselben bei Zusatz von ein wenig Blut, von Serum oder Fibrinferment Faserstoff zu liefern. Zur quantitativen Bestimmung hat REYE später die fraktionierte Fällung mit Ammoniumsulfat vorgeschlagen. Die Brauchbarkeit dieser Methode ist noch nicht hinreichend geprüft worden.

Darstellung des Fibrinogens.

Dem Fibrinogen schliesst sich das Umwandlungsprodukt desselben, das Fibrin, nahe an.

Fibrin oder Faserstoff nennt man denjenigen Eiweissstoff, welcher bei der sogenannten spontanen Gerinnung von Blut, Lymphe und Transsudaten wie auch bei der Gerinnung einer Fibrinogenlösung nach Zusatz von Serum oder Fibrinferment (vergl. unten) sich ausscheidet.

Fibrin.

Wird das Blut während der Gerinnung geschlagen, so scheidet sich der Faserstoff als elastische, faserige Massen aus. Das Fibrin des Blutkuchens kann dagegen leicht zu kleinen, weniger elastischen und nicht besonders faserigen Klümpchen zerrührt werden. Der typische, faserige und elastische, nach dem Auswaschen weisse Faserstoff steht bezüglich seiner Löslichkeit den koagulierten

[1]) Zeitschr. f. physiol. Chem. **19**.

[2]) W. REYE, Über Nachweis und Bestimmung des Fibrinogens. Inaug.-Dissert. Strassburg 1898.

Eiweissstoffen nahe. In Wasser, Alkohol oder Äther ist er unlöslich. In Salzsäure von 1 p. m., wie auch in Kali- resp. Natronlauge von 1 p. m., quillt er stark zu einer gallertähnlichen Masse auf, die bei Zimmertemperatur erst nach mehreren Tagen, bei Körpertemperatur zwar leichter, aber jedenfalls auch nur langsam sich löst. Von verdünnten Neutralsalzlösungen kann der Faserstoff nach längerer Zeit bei Zimmertemperatur, bei 40° C viel leichter, gelöst werden und die Lösung findet, wie ARTHUS und HUBERT und auch DASTRE[1]) gezeigt haben, ohne Mitwirkung von Mikroorganismen statt. Dagegen ist hierbei eine Wirkung von proteolytischen, vielleicht von dem Fibrin mit niedergerissenen oder von eingeschlossenen Leukozyten herrührenden Enzymen (RULOT)[2]) anzunehmen. Bei der Lösung des Fibrins in Neutralsalzlösung entstehen nach GREEN und DASTRE[3]) zwei Globuline, bei der Lösung von leukozytenhaltigem Fibrin nach RULOT auch Albumosen (und Peptone). Das Fibrin zerlegt wie das Fibrinogen, infolge Verunreinigung mit Katalase, Hydroperoxyd, büsst aber diese Fähigkeit durch Erhitzen oder durch Einwirkung von Alkohol ein. Eigenschaften des Fibrins.

Das oben von der Löslichkeit des Faserstoffes Gesagte bezieht sich nur auf das typische, aus dem arteriellen Blute von Rindern oder Menschen durch Schlagen gewonnene, erst mit Wasser, dann mit Kochsalzlösung und zuletzt wieder mit Wasser gewaschene Fibrin. Das Blut verschiedener Tierarten liefert einen Faserstoff von etwas abweichenden Eigenschaften, und nach FERMI[4]) löst sich also beispielsweise das Schweinefibrin in Salzsäure von 5 p. m. viel leichter als Rinderfibrin. Fibrine von ungleicher Reinheit oder von Blut aus verschiedenen Gefässbezirken stammend, können auch eine etwas ungleiche Löslichkeit zeigen. Fibrin.

Das durch Schlagen des Blutes gewonnene, wie oben gereinigte Fibrin ist stets von eingeschlossenen entfärbten roten Blutkörperchen oder Resten davon und von lymphoiden Zellen verunreinigt. Rein wird es nur aus filtriertem Plasma oder filtrierten Transsudaten gewonnen. Zur Reindarstellung wie auch zur quantitativen Bestimmung des Fibrins werden die spontan gerinnenden Flüssigkeiten direkt, die nicht spontan gerinnenden erst nach Zusatz von Blutserum oder Fibrinfermentlösung mit einem Fischbeinstabe stark geschlagen, die ausgeschiedenen Gerinnsel erst mit Wasser, dann mit einer 5prozentigen Kochsalzlösung, darauf wieder mit Wasser gewaschen und zuletzt mit Alkohol und Äther extrahiert. Lässt man das Fibrin mit dem Blute, in welchem es entstanden ist, einige Zeit in Berührung, so wird es nach DASTRE[5]) zum Teil gelöst (Fibrinolyse). Für eine genaue quantitative Bestimmung des Fibrins ist die Vermeidung dieser Fibrinolyse von Wichtigkeit (DASTRE). Die bei der Fibrinolyse wirksamen Blutbestandteile sind noch nicht näher bekannt, sind aber zweifelsohne enzymatischer Natur. Es ist bemerkenswert, dass eine starke Fibrinolyse im Blute bei akuter Phosphorvergiftung (JACOBY u. a.), nach Ex- Darstellung des Fibrins.

[1]) ARTHUS u. HUBERT, Arch. de Physiol. (5) **5**; DASTRE ebenda (5) **7**.
[2]) Arch. intern. de Physiol. **1**.
[3]) GREEN, Journ. of Physiol. **8**; DASTRE l. c.
[4]) Zeitschr. f. Biol. **28**.
[5]) Arch. de Physiol. (5) **5** u. **6**.

stirpation der Leber (Nolf) und auch wenn die Gerinnungsfähigkeit des Blutes durch Albumoseneinspritzung in vivo aufgehoben worden ist (Nolf, Rulot[1]) auftreten kann.

Eine reine Fibrinogenlösung kann bei Zimmertemperatur bis zu beginnender Fäulnis aufbewahrt werden, ohne die Spur einer Faserstoffgerinnung zu zeigen. Wird dagegen in eine solche Lösung ein mit Wasser ausgewaschenes Fibringerinnsel eingetragen oder setzt man ihr ein wenig Blutserum zu, so gerinnt sie bald und kann einen ganz typischen Faserstoff liefern. Zur Umsetzung des Fibrinogens in Fibrin ist also die Gegenwart eines anderen, in den Blutgerinnseln und im Serum enthaltenen Stoffes erforderlich. Dieser Stoff, dessen Bedeutung für die Faserstoffgerinnung zuerst von Buchanan[2]) beobachtet wurde, ist später von Alex Schmidt[3]), welcher ihn von neuem entdeckte, als „Fibrinferment“ oder Thrombin bezeichnet worden. Die Natur dieses, wie man meistens annimmt, enzymartigen Stoffes hat man noch nicht sicher ermitteln können. Während mehrere, besonders englische Forscher das Fibrinferment als ein Globulin auffassten, soll es dagegen nach den Untersuchungen von Pekelharing u. a. ein Nukleoproteid sein, welches nach Huiskamp[4]) in der Thymusdrüse teils als Nukleohiston und teils in anderer Form vorkommt. Das Fibrinferment entsteht nach Pekelharing unter dem Einflusse von löslichen Kalksalzen aus einem, in dem spontan nicht gerinnenden Plasma vorhandenen Zymogen. Auch Schmidt nahm eine derartige Muttersubstanz des Fibrinfermentes im Blute an und er nannte sie Prothrombin. Bei der Entstehung des Thrombins sind indessen, wie unten bei Besprechung der Gerinnung des Blutes näher auseinander gesetzt werden soll, die Verhältnisse sehr komplizierter Art. Mit den Enzymen stimmt das Thrombin darin überein, dass es schon in äusserst geringer Menge seine Wirkung entfaltet, und ferner darin, dass es beim Erhitzen seiner Lösung unwirksam wird. Die Geschwindigkeit der Gerinnung ist von der Thrombinmenge abhängig, und Fuld hat gefunden, dass wenigstens innerhalb gewisser Grenzen eine Zunahme der Enzymmenge auf das Doppelte, eine Zunahme der Gerinnungsgeschwindigkeit um das Anderthalbfache zur Folge hat. Dies würde also so ziemlich der Schützschen Regel entsprechen; aber es gilt zunächst nur für Versuche mit Vogelblutplasma und Gewebsextrakten. Martin hat auch in Versuchen mit Plasma und thrombin-

Gerinnung.

Thrombin und Prothrombin.

Gesetz der Thrombinwirkung.

---

[1]) Jacoby, Zeitschr. f. physiol. Chem. **30**; Nolf, Arch. intern. de Physiol. **3**, 1905; Rulot l. c.

[2]) London med. Gazette 1845, S. 617. Zit. nach Gamgee, Journ. of Physiol. 1879.

[3]) Pflügers Arch. **6**; ferner: Zur Blutlehre 1892 und Weitere Beiträge zur Blutlehre 1895.

[4]) Pekelharing, Unters. über das Fibrinferment. Verhandl. d. Kon. Akad. d. Wetens. Amsterdam 1892 Deel. **1**, ebenda 1895 und Zentralbl. f. Physiol. **9**; Wright, Proc. Roy. Irish Akad. (3) **2**, The Lancet 1892 und: On Wooldridges Method. etc., British. med. Journ. 1891; Lilienfeld, Hämatol. Unters., Arch. f. (Anat. u.) Physiol. 1892 und: Über Leukozyten und Blutgerinnung ebenda; Halliburton u. Brodie, Journ. of Physiol. **17** u. **18**; Huiskamp, Zeitschr. f. physiol. Chem. **32**; Pekelharing u. Huiskamp ebenda **39**.

haltigem Schlangengift ein anderes Gesetz gefunden. Nach ihm ist nämlich — wie bei der Kaseingerinnung mit Lab — die Gerinnungsgeschwindigkeit proportional der Fermentmenge und ein ähnliches Verhalten hat Loeb[1]) bei Wirbellosen beobachtet. Das Optimum der Thrombinwirkung liegt bei ungefähr 40° C; bei 70—75° C wird das Enzym in neutraler Lösung zerstört. Ob das bei verschiedenen Wirbeltieren gefundene Thrombin identisch ist oder ob es mehrere Thrombine gibt, ist noch nicht sicher entschieden. Das letztere ist nicht unwahrscheinlich; eine bestimmt ausgesprochene Spezifität verschiedener Thrombine hat man jedoch nicht sicher beobachtet. Thrombinwirkung.

Die Isolierung des Thrombins ist auf mehrere Weise versucht worden. Gewöhnlich wird es jedoch nach der folgenden, von Alex Schmidt[2]) angegebenen Methode dargestellt. Man fällt Serum oder defibriniertes Blut mit dem 15—20fachen Volumen Alkohol und lässt es einige Monate stehen. Der Niederschlag wird dann abfiltriert und über Schwefelsäure getrocknet. Aus dem getrockneten Pulver kann das Ferment mit Wasser extrahiert werden. Andere Methoden sind von Hammarsten und von Pekelharing[3]) angegeben worden.

Zur Darstellung möglichst kalkarmer Thrombinlösungen empfiehlt es sich, das mit Oxalat von Kalksalzen befreite Serum mit Alkohol zu fällen und monatelang unter Alkohol aufzubewahren. Das trockene Pulver wird mit Wasser zerrieben und durch wiederholtes kurzdauerndes Aufschlemmen in Wasser und Zentrifugieren von löslichen Salzen befreit. Dann lässt man es mit Wasser — 100 à 150 ccm auf je 1 g Pulver — einige Zeit stehen, filtriert und erhält in der Weise Lösungen, die nur etwa 0,3—0,4 p. m. feste Stoffe und etwa 0,0007 p. m. CaO enthalten (Hammarsten). Darstellung des Thrombins.

Wird eine, wie oben angegeben dargestellte, salzhaltige Lösung von Fibrinogen mit einer Lösung von Thrombin versetzt, so gerinnt sie bei Zimmertemperatur mehr oder weniger rasch und liefert dabei ein ganz typisches Fibrin. Ausser dem Thrombin ist dabei jedoch auch die Gegenwart von Neutralsalz ein notwendiges Bedingnis, ohne welches, wie Alex. Schmidt gezeigt hat, die Faserstoffgerinnung überhaupt nicht von statten geht. Die Gegenwart von löslichem Kalksalz ist dagegen nicht, wie man einige Zeit angenommen hat, eine unerlässliche Bedingung für die Fibrinbildung, indem nämlich, wie Alex. Schmidt, Pekelharing und Hammarsten[4]) gezeigt haben, das Thrombin auch bei Abwesenheit von mit Oxalat fällbarem Kalksalz das Fibrinogen in typisches Fibrin umsetzt. Das Fibrin ist auch, wenn man von möglichst kalkarmen Fibrinogen- und Thrombinlösungen ausgeht, nicht reicher an Kalk als das verwendete Fibrinogen (Hammarsten), und die Annahme, dass die Fibrinbildung mit einer Kalkaufnahme verbunden ist, hat also als nicht stichhaltig sich erwiesen. Die Menge Faserstoff, welche bei der Gerinnung entsteht, ist stets kleiner als die Menge Fibrinogen, aus welcher das Fibrin hervorgeht, und es bleibt dabei immer Fibrinbildung.

[1]) Martin, Journ. of Physiol. **32**; Fuld, Hofmeisters Beiträge **2**; Loeb ebenda **9**.

[2]) Pflügers Arch. **6**.

[3]) Hammarsten, Pflügers Arch. **18**, S. 89; Pekelharing l. c.

[4]) Vergl. Hammarsten, Zeitschr. f. physiol. Chem. **22**, wo die Arbeiten von Schmidt und Pekelharing zit. sind, und ebenda **28**.

eine kleine Menge Proteinsubstanz in Lösung zurück. Es ist deshalb wohl auch möglich, dass die Faserstoffgerinnung, in Übereinstimmung mit einer zuerst von Denis ausgesprochenen Ansicht, ein Spaltungsvorgang sei, bei welchem das lösliche Fibrinogen in einen unlöslichen Eiweissstoff, das Fibrin, welches die Hauptmasse darstellt, und eine lösliche Proteinsubstanz, welche nur in geringer Menge gebildet wird, sich spaltet. Man findet in der Tat auch sowohl im Blutserum wie in dem Serum geronnener Fibrinogenlösungen eine, bei etwa + 64° C gerinnende, globulinähnliche Substanz, die von Hammarsten Fibringlobulin genannt wurde. Diese Substanz entsteht indessen, wie neuere Untersuchungen von Huiskamp gezeigt haben, nicht als Spaltungsprodukt aus dem reinen Fibrinogen, sondern kommt im Plasma oder in mit Fluornatrium nicht gereinigten Fibrinogenlösungen neben dem Fibrinogen oder vielleicht in lockerer Verbindung mit demselben vor. Die Annahme, dass bei der Fibrinogengerinnung eine Spaltung stattfindet[1]), hat durch diese Untersuchungen nicht an Wahrscheinlichkeit gewonnen.

Fibrinbildung aus dem Fibrinogen.

Über die Enzymnatur des Thrombins und die enzymatische Natur der Fibrinbildung überhaupt ist man indessen nicht einig, und es gibt auch Forscher, Iscovesco, Nolf[2]) u. a., welche die Gerinnung als einen physikalischen Vorgang oder eine Reaktion zwischen Kolloiden bezeichnen. Ein näheres Eingehen auf diese Fragen kann jedoch erst später bei Besprechung der Blutgerinnung geschehen.

Nukleoproteid. Diese Substanz, welche, wie oben bemerkt, von Pekelharing und Huiskamp als mit dem Prothrombin oder Thrombin identisch angesehen wurde, findet sich sowohl in dem Blutplasma wie in dem Serum und wird aus dem letzteren regelmässig mit dem Globulin ausgefällt. Es ähnelt dem Globulin darin, dass es durch Sättigung mit Magnesiumsulfat vollständig ausgesalzen werden kann und bei der Dialyse nur unvollständig sich ausscheidet. Es wird viel schwerer als Serumglobulin von überschüssiger, verdünnter Essigsäure gelöst und es gerinnt bei + 65 à 69° C. G. Liebermeister[3]) fand in dem Nukleoproteide nur 0,08—0,09 p. c. Phosphor, was entschieden dafür spricht, dass sein Nukleoproteid von anderem Eiweiss stark verunreinigt war. Er fand die Substanz ebenfalls schwer löslich in Essigsäure, und diese Eigenschaft ist schon von Pekelharing als wichtiges Trennungsmittel des Proteides von den Globulinen benutzt worden.

Nukleoproteid.

Serumglobuline (Paraglobulin Kühne, fibrinoplastische Substanz Alex. Schmidt, Serumkasein Panum)[4]) kommen in Plasma, Serum, Lymphe, Trans- und Exsudaten, weissen und roten Blutkörperchen und wahrscheinlich in mehreren tierischen Geweben und Formelementen, wenn auch in kleiner Menge, vor; sie gehen auch in mehreren Krankheiten in den Harn über.

Vorkommen der Serumglobuline.

Das sog. Serumglobulin ist keine einheitliche Substanz, sondern ein Gemenge von zwei oder mehreren Proteinsubstanzen, deren vollständige und sichere Trennung voneinander noch nicht gelungen ist. In dem aus dem Blutplasma

---

[1]) Vergl. Hammarsten ebenda **28**; Heubner, Arch. f. exp. Path. u. Pharm. **49** u. Zeitschr. f. physiol. Chem. **45**; Huiskamp ebenda **44** u. **46**.

[2]) Iscovesco, Compt. rend. soc. biol. **60** u. **61**; Nolf, Arch. internat. d. Physiol. **6** (1908).

[3]) Hofmeisters Beiträge 8; Pekelharing u. Huiskamp l. c. Fussnote 4, S. 244.

[4]) Kühne, Lehrb. d. physiol. Chem. Leipzig 1866—68; Al. Schmidt, Arch. f. (Anat. u.) Physiol. 1861 u. 1862; Panum, Virchows Arch. **3** u. **4**.

oder Blutserum durch Sättigung mit Magnesiumsulfat oder Halbsättigung mit Ammoniumsulfat erhältlichen Globulingemenge finden sich nämlich Nukleoproteid, Fibringlobulin und das eigentliche Serumglobulin, bezw. Gemenge von Globulinen [1]).

Das Nukleoproteid ist schon oben abgehandelt worden. Das Fibringlobulin, welches in dem Serum nur in geringer Menge vorkommt, kann durch NaCl vollständig ausgefüllt werden. Es hat die allgemeinen Eigenschaften der Globuline, unterscheidet sich aber von den Serumglobulinen durch eine niedrigere Gerinnungstemperatur, 64—66° C, wie auch dadurch, dass es schon bei 28-prozentiger Sättigung mit $(NH_4)_2SO_4$-Lösung gefällt wird. Fibringlobulin.

Serumglobuline. Wird das durch Sättigung mit Magnesiumsulfat ausgeschiedene Globulin der Dialyse unterworfen, so scheidet sich, wie längst bekannt und von Marcus weiter bestätigt wurde, nur ein Teil des Globulins aus, während ein Rest in Lösung bleibt und auch durch Säurezusatz nicht gefällt wird. Aus dem Grunde sah sich auch Marcus [2]) berechtigt, zwischen wasserlöslichem und in Wasser nicht löslichem Globulin zu unterscheiden. Nach späteren Untersuchungen von Hofmeister und Pick [3]) sollte dann ferner der wasserunlösliche Teil in der Hauptsache einer durch $(NH_4)_2SO_4$ leichter (durch 28—36 Vol.-Proz. an gesättigter Lösung) und der wasserlösliche einer schwerer (durch 36—44 Vol.-Proz. gesättigter Lösung) fällbaren Globulinfraktion entsprechen. Die erste Fraktion hat man Euglobulin, die zweite Pseudoglobulin genannt. Nach Porges und Spiro [4]) lassen sich indessen die Serumglobuline mittelst $(NH_4)_2SO_4$ in drei Fraktionen zerlegen, deren Fällungsgrenzen 28—36, 33—42 und 40—46 Vol.-Proz. an salzgesättigter Lösung sind. Auffallenderweise enthalten alle drei Fraktionen wasserunlösliches Globulin. Endlich haben Freund und Joachim [5]) gefunden, dass sowohl die „Euglobulin"- wie die „Pseudoglobulin"-Fraktion ein Gemenge von wasserlöslichem und nicht wasserlöslichem Globulin ist und dass dementsprechend die Anzahl der verschiedenen Globuline im Serum eine noch grössere sein dürfte. Verschiedene Globulinfraktionen.

Nach allen diesen Untersuchungen liegt wohl der Schluss am nächsten, dass entweder der Unterschied zwischen wasserlöslichem und wasserunlöslichem Globulin unzureichend begründet oder auch, dass die fraktionierte Fällung mit Ammoniumsulfat eine zur Trennung der verschiedenen Globuline wenig geeignete Methode ist. Das letztere scheint in der Tat, wie Haslam [6]) gezeigt hat, der Fall zu sein. Man darf auch nicht übersehen, dass die Globulinfraktionen stets von anderen Serumbestandteilen verunreinigt sind, welche die Löslichkeit und Fällbarkeit beeinflussen können. So kann, wie Hammarsten gezeigt hat, ein wasserlösliches Globulin durch geeignete Reinigung in ein wasserunlösliches umgewandelt werden und umgekehrt geht das wasserunlösliche Globulin bisweilen an der Luft in ein wasserlösliches über. Fällbarkeit und verunreinigende Stoffe.

[1]) Nach J. Mellanby, (Journ. of Physiol. **36**) soll man durch Sättigung mit $MgSO_4$ oder durch Halbsättigung mit $(NH_4)_2SO_4$ überhaupt keine Trennung der 2 Hauptgruppen von Proteinen, Globulinen und Albuminen erreichen können.

[2]) Zeitschr. f. physiol. Chem. **28**.

[3]) Hofmeisters Beiträge **1**.

[4]) Ebenda **3**.

[5]) Zeitschr. f. physiol. Chem. **36**.

[6]) Journ. of Physiol. **32**.

Ein in Neutralsalzlösung unlöslicher Eiweissstoff, wie das Kasein, kann auch nach HAMMARSTEN[1]) durch Verunreinigung mit Serumbestandteilen die Löslichkeit eines Globulins annehmen, und endlich hat K. MÖRNER[2]) gezeigt, dass eine Verunreinigung des Serumglobulins mit Seifen die Fällbarkeit desselben wesentlich verändern kann. Unter solchen Umständen müssen die obigen Angaben über verschiedene Globulinfraktionen mit grosser Vorsicht aufgenommen werden.

Serumglobuline.

Die bisherigen Untersuchungen über das sog. Serumglobin haben also noch zu keinen entscheidenden Resultaten geführt. Dass aber dieses Globulin — abgesehen von den Enzymen, Antienzymen, Immunkörpern und anderen ungenügend bekannten Stoffen, welche von den verschiedenen Fraktionen mit niedergerissen werden — ein Gemenge von Globulinen darstellt, dürfte wohl nicht zu bezweifeln sein. Das Serumglobulin oder Globulingemenge, wie man es aus dem Serum nach den unten anzugebenden Methoden erhält, hat folgende Eigenschaften.

Eigenschaften der Serumglobuline.

In feuchtem Zustande stellt es eine schneeweisse, feinflockige, gar nicht zähe oder elastische Masse dar, welche regelmässig Thrombin enthält und dementsprechend eine Fibrinogenlösung zum Gerinnen bringt. Die neutral reagierenden Lösungen werden von NaCl, bis zur Sättigung eingetragen, nur unvollständig und von dem gleichen Volumen gesättigter Kochsalzlösung gar nicht gefällt. Ebenso werden sie durch Dialyse oder durch Säurezusatz nur teilweise gefällt. Durch Sättigung mit Magnesiumsulfat oder Halbsättigung mit Ammoniumsulfat kann man dagegen in reinen Lösungen eine vollständige Ausfällung bewirken. Die Gerinnungstemperatur ist bei einem Gehalte der Lösung an 5—10 p. c. NaCl 69—76°, am öftesten aber etwa + 75° C. Die sp. Drehung in salzhaltiger Lösung ist für Serumglobulin aus Rinderblut nach FREDERICQ[3]) $(\alpha)D = -47{,}8°$. Die verschiedenen Globulinfraktionen unterscheiden sich hinsichtlich Gerinnungstemperatur, sp. Drehung, Brechungskoeffizient (REISS)[4]) und elementarer Zusammensetzung nicht wesentlich voneinander. Die mittlere Zusammensetzung ist nach HAMMARSTEN C 52,71, H 7,01 N 15,85, S 1,11 p. c. K. MÖRNER[5]) fand 1,02 p. c. Gesamtschwefel und 0,67 p. c. bleischwärzenden Schwefel. Sämtlicher Schwefel ist wie es scheint als Zystin vorhanden.

Kohlehydratgruppen.

Das Serumglobulin enthält, wie K. MÖRNER zuerst gezeigt hat, eine abspaltbare Kohlehydratgruppe. LANGSTEIN[6]) hat aus dem Blutglobulin mehrere Kohlehydrate erhalten, nämlich Glukose, Glukosamin und Kohlehydratsäuren unbekannter Art. In wie weit diese, nur in sehr kleiner Menge gefundenen Kohlehydrate von dem Globulin oder von anderen beigemengten Stoffen her-

[1]) Vergl. HAMMARSTEN, Ergebn. d. Physiol. **1.** Abt. 1.

[2]) Zeitschr. f. physiol. Chem. **34.**

[3]) Bull. Acad. Roy. Belg. (2) **50.** Vergl. über das Paraglobulin im übrigen HAMMARSTEN, PFLÜGERS Arch. **17** u. **18** und Ergebn. d. Physiol. **1.** Abt. 1.

[4]) HOFMEISTERS Beiträge **4.**

[5]) Zeitschr. f. physiol. Chem. **34.**

[6]) MÖRNER, Zentralbl. f. Physiol. **7**; LANGSTEIN, Münch. med. Wochenschr. 1902, S. 1876, Wien. Sitz.-Ber. Bd. **112**, Abt. II b 1903, Monatsh. f. Chem. **25** und HOFMEISTERS Beiträge **6**; vergl. im übrigen Fussnote 1, S. 84.

rühren, steht noch dahin. Nach Zanetti und nach Bywaters enthält das Blutserum ein Glykoproteid, „Seromukoid“, und die Untersuchungen von Eichholz [1]) sprechen ebenfalls dafür, dass die Globuline von einem Glykoproteide verunreinigt sein können. Nach Langstein ist dagegen der Zucker nicht dem Globulin nur beigemengt, sondern er ist in ihm in gebundener Form, wahrscheinlich in lockerer Bindung enthalten.

Darstellung

Serumglobulin (das „Euglobulin“) kann leicht aus Blutserum durch Neutralisation oder schwaches Ansäuren desselben mit Essigsäure und darauffolgende Verdünnung mit 10—20 Vol. Wasser als eine feinflockige Fällung ausgeschieden werden. Zur weiteren Reinigung löst man den Niederschlag in verdünnter Kochsalzlösung oder in Wasser mit Hilfe von möglichst wenig Alkali und fällt dann von neuem durch Verdünnen mit Wasser, bezw. durch Zusatz von ein wenig Essigsäure. Mittelst Magnesium- oder Ammoniumsulfat kann fast sämtliches Serumglobulin aus dem Serum ausgeschieden werden; in diesem Falle ist es aber schwierig, die Salze durch Dialyse vollständig zu entfernen. Wie aus diesem Gemenge die verschiedenen Globuline am besten zu trennen sind, kann, so lange man über die Anzahl der Globuline im Serum nicht einig ist, noch nicht angegeben werden. Bisher hat man hauptsächlich die fraktionierte Fällung mit $(NH_4)_2SO_4$ benutzt. Das aus Blutserum dargestellte Serumglobulin ist stets von Lezithin und Thrombin verunreinigt. Ein von Fibrinferment nicht verunreinigtes Serumglobulin kann aus fermentfreien Transsudaten, wie bisweilen aus Hydrozeleflüssigkeiten, dargestellt werden, was also zeigt, dass Serumglobulin und Thrombin verschiedene Stoffe sind. Zum Nachweise und zur quantitativen Bestimmung des Serumglobulins hat man die Ausfällung mit Magnesiumsulfat bis zur Sättigung (Hammarsten) oder mit dem gleichen Volumen einer gesättigten neutralen Ammoniumsulfatlösung (Hofmeister und Kauder und Pohl) [2]) benutzt. Der Niederschlag wird behufs der quantitativen Bestimmung auf ein gewogenes Filtrum gesammelt, mit der fraglichen Salzlösung gewaschen, bei etwa 115° C mit dem Filtrum getrocknet, dann mit kochend heissem Wasser zur vollständigen Entfernung der Salze ausgewaschen, mit Alkohol und Äther extrahiert, getrocknet, gewogen und zur Bestimmung der Asche verbrannt. Die Genauigkeit dieser Methode ist indessen infolge der Untersuchungen von Haslam zweifelhaft geworden.

Quantitative Bestimmung.

Serumalbumine finden sich in reichlicher Menge in Blutserum, Blutplasma, Lymphe, Ex- und Transsudaten. Wahrscheinlich finden sie sich auch in anderen tierischen Flüssigkeiten und in Geweben. Dasjenige Eiweiss, welches unter pathologischen Verhältnissen in den Harn übergeht, besteht zu grossem, oft zum grössten Teil aus Serumalbumin.

Vorkommen des Serumalbumins.

Wie das Serumglobulin scheint auch das Serumalbumin ein Gemenge von mindestens zwei Eiweissstoffen zu sein. Die Darstellung von kristallisiertem Serumalbumin (aus Pferdeblutserum) ist zum ersten Male Gürber gelungen. Aus anderen Blutsera kristallisiert es schwer (Gruzewska). Selbst aus dem Pferdeblutserum wird aber immer nur ein Teil des Albumins in Kristallen er-

Kristallisiertes und amorphes Serumalbumin.

[1]) Zanetti, Chem. Zentralbl. 1898 I. S. 624; Bywaters, Journ. of Physiol. **35** u. Bioch. Zeitschr. **15**; Eichholz, Journ. of Physiol. **23**.

[2]) Hammarsten l. c.; Hofmeister, Kauder u. Pohl, Arch. f. exp. Path. u. Pharm. **20**.

halten, und es ist also wohl möglich, dass das amorphe, von Ammoniumsulfat etwas schwerer fällbare Albumin ein zweites Serumalbumin repräsentiert (Maximowitsch). Nach den Angaben von Gürber und Michel schien es, als wäre auch das kristallisierende Serumalbumin ein Gemenge, was indessen nunmehr auf Grund der Beobachtungen von Schulz, Wichmann und Krieger verneint wird[1]). Wie es in dieser Hinsicht mit der amorphen Fraktion des Serumalbumins sich verhält, steht noch dahin. Auf Grund der verschiedenen Gerinnungstemperaturen glaubte Halliburton drei verschiedene Albumine in dem Blutserum annehmen zu können, eine Annahme, die indessen von mehreren Seiten und neuerdings von Hougardy bestritten worden ist. Auf der anderen Seite sprechen sowohl die älteren Untersuchungen von Kauder wie die neueren von Oppenheimer[2]) für die nicht einheitliche Natur der Serumalbumine, und diese Frage ist also noch eine offene.

Albuminfraktionen.

Das kristallisierte Serumalbumin dürfte eine Verbindung mit Schwefelsäure sein (K. Mörner, Inagaki). Das aus der wässerigen Lösung der Kristalle mit Alkohol koagulierte Albumin hat fast dieselbe elementäre Zusammensetzung (Michel) wie das aus Pferdeblutserum dargestellte, amorphe Albumingemenge (Hammarsten und K. Starke)[3]). Die mittlere Zusammensetzung war C 53,06, H 6,98, N 15,99, S 1,84 p. c. K. Mörner fand in dem kristallisierten Albumin nach Entfernung der Schwefelsäure 1,73 p. c. Gesamtschwefel, der wahrscheinlich nur als Zystin vorhanden ist. Aus kristallisiertem Serumalbumin hat Langstein[4]) ein stickstoffhaltiges Kohlehydrat (Glukosamin) abspalten können. Die Menge war indessen so gering, dass es fraglich bleibt, ob das Kohlehydrat nicht von einer Verunreinigung herrührt. Für eine solche Auffassung spricht entschieden der Umstand, dass Abderhalden, Bergell und Dörpinghaus[5]) ein ganz kohlehydratfreies Serumalbumin darstellen konnten, welches die äusserst empfindliche Kohlehydratreaktion von Molisch nicht gab. Für die sp. Drehung des kristallisierten Serumalbumins aus Pferdeserum fand Michel $(\alpha)D = -61$ bis $61{,}2^0$, Maximowitsch dagegen $(\alpha)D = -47{,}47^0$.

Zusammensetzung.

Das kristallisierte und amorphe Serumalbumin zeigt in wässeriger Lösung die gewöhnlichen Albuminreaktionen. Die Gerinnungstemperatur liegt in 1-prozentiger Lösung des salzarmen Albumins etwa bei 50^0 C, steigt aber mit dem Kochsalzgehalte. Die salzhaltige Lösung des aus Serum ausgefällten Gemenges gerinnt gewöhnlich bei 70—85^0 C; die Gerinnungstemperatur hängt aber wesentlich von Salzgehalt und Reaktion ab. Eine Lösung von Serumalbumin ist

Eigenschaften.

[1]) Bezüglich der Literatur über kristallisiertes Serumalbumin vergl. man Schulz: Die Kristallisation von Eiweissstoffen, Jena 1901; Maximowitsch, Malys Jahresb. **31**, S. 35.

[2]) Halliburton, Journ. of Physiol. **5** u. **7**; Hougardy, Zentralbl. f. Physiol. **15**, S. 665; Oppenheimer, Verhandl. d. physiol. Gesellsch. Berlin 1902.

[3]) Miçhel, Verhandl. d. phys.-med. Gesellsch. z. Würzburg **29**, Nr. 3; K. Starke, Malys Jahresb. **11**; K. Mörner, l. c.; Inagaki, Bioch. Zentralbl. **4**, S. 515.

[4]) K. Mörner l. c.; Langstein, Hofmeisters Beiträge **1**.

[5]) Zeitschr. f. physiol. Chem. **41**.

noch nie mit Sicherheit ganz frei von Mineralstoffen erhalten worden. Eine möglichst salzfreie Lösung gerinnt aber weder beim Kochen noch nach Zusatz von Alkohol. Nach Zusatz von ein wenig Kochsalz gerinnt sie dagegen in beiden Fällen[1]).

Das Serumalbumin unterscheidet sich von dem Albumin des Hühnereiweisses unter anderem dadurch, dass es stärker nach links dreht, dass seine durch starke Salzsäure erzeugte Fällung in einem Überschusse der Säure sich leicht wieder löst und dass es von Alkohol weit weniger leicht unlöslich wird. Unterschiede von dem Eialbumin.

Zur Darstellung des Serumalbumingemenges entfernt man nach JOHANSSON zuerst das Globulin durch Sättigung mit Magnesiumsulfat bei etwa + 30° C und filtriert bei derselben Temperatur. Das erkaltete Filtrat wird von dem auskristallisierten Salze getrennt und mit Essigsäure bis zu gegen 1 p. c. versetzt. Der entstandene Niederschlag wird abfiltriert, ausgepresst, in Wasser unter Zusatz von Alkali zu neutraler Reaktion gelöst und die Lösung dann durch Dialyse von überschüssigem Salz befreit. Aus der dialysierten Lösung kann das Albumingemenge in fester Form erhalten werden entweder durch Eintrocknen der Lösung in gelinder Wärme oder auch durch Ausfällung mit Alkohol, welcher dann rasch entfernt wird. Ein anderes, ebenfalls gutes Verfahren rührt von K. STARKE[2]) her. Das kristallisierte Serumalbumin erhält man aus dem durch halbe Sättigung mit Ammoniumsulfat von Globulin befreiten Serum durch Zusatz von mehr Salz bis zur Trübung und weiteres Verfahren, wie in den Arbeiten von GÜRBER und MICHEL näher angegeben ist. Durch Ansäuren mit Essigsäure oder Schwefelsäure[3]) kann die Kristallisation wesentlich beschleunigt werden. Zum Nachweise und zur quantitativen Bestimmung des Serumalbumins kann man das, von dem mit Magnesiumsulfat ausgeschiedenen Globulin getrennte Filtrat zum Sieden, wenn nötig nach Zusatz von ein wenig Essigsäure, erhitzen. Am einfachsten wird die Menge des Serumalbumins als Differenz zwischen dem Gesamteiweiss und dem Globulin berechnet. Darstellung und quantitative Bestimmung.

Übersicht der elementären Zusammensetzung der oben geschilderten und besprochenen Eiweissstoffe (aus Pferdeblut).

	C	H	N	S	O	
Fibrinogen	52,93	6,90	16,66	1.25	22,26	(HAMMARSTEN)
Fibrin	52,68	6,83	16,91	1,10	22,48	do.
Fibringlobulin	52,70	6,98	16,06	—	—	do.
Serumglobulin	52,71	7,01	15,85	1,11	23,32	do.
Serumalbumin	53,08	7,1	15,93	1,9	21,96	(MICHEL).

Elementäre Zusammensetzung.

In dem Blutserum sind von mehreren Forschern albumoseähnliche Substanzen gefunden worden und NOLF[4]) hat gezeigt, dass nach reichlicher Einführung von Albumosen in den Darm solche in das Blut übergehen. L. BORCHARDT[5]) hat ferner nachweisen können, dass nicht nur nach Ein-

[1]) Über die Bezieh. d. Neutralsalze zur Hitzegerinnung vergl. man: J. STARKE, Sitz.-Ber. d. Gesellsch. f. Morph. u. Physiol. in München 1897.

[2]) JOHANSSON, Zeitschr. f. physiol. Chem. **9**; K. STARKE, MALYs Jahresb. **11**.

[3]) Vergl. HOPKINS u. PINKUS, Journ. of Physiol. **23**; KRIEGER, Über Darstellung kristallinischer tierischer Eiweissstoffe, Inaug.-Dissert. Strassburg 1899.

[4]) Bull. Acad. Roy. Belg. 1903 u. 1904.

[5]) Zeitschr. f. physiol. Chem. **51** u. **57**.

führung von Elastinalbumose per os, sondern auch nach Verfütterung von nicht überreichlichen Mengen Elastin bei Hunden eine Albumose, das Hemielastin, in das Blut übergeht und sogar mit dem Harne ausgeschieden werden kann. Inwieweit aber Albumosen unter gewöhnlichen Verhältnissen zu den normalen Blutbestandteilen gehören, ist Gegenstand sehr strittiger Ansichten. Die Schwierigkeit, diese Frage sicher zu entscheiden, liegt darin, dass bei der Enteiweissung einerseits kleine Mengen albumoseähnlicher Substanz aus anderen Proteinstoffen (namentlich aus dem Globin des Blutfarbstoffes) gebildet und andererseits umgekehrt von anderen Stoffen mit ausgefällt werden können. Die Frage nach dem physiologischen Vorkommen von Albumosen im Blute, bezw. im Plasma muss man also als eine noch offene bezeichnen [1]).

Albumosen im Blute.

In naher Beziehung zu den „Albumosen" steht vielleicht das schon oben genannte, von Zanetti entdeckte und besonders von Bywaters studierte Glykoproteid, „Seromukoid", welches in siedendem Wasser löslich und von Alkohol fällbar ist. Das Seromukoid enthält nach Bywaters [2]) 11,6 p. c. N, 1,8 p. c. S und liefert rund 25 p. c. Glukosamin. Seine Menge im Blute ist 0,2—0,9 p. m.

Seromukoid.

Das Blutserum.

Wie oben gesagt, ist das Blutserum die klare Flüssigkeit, welche aus dem Blutkuchen bei der Zusammenziehung desselben ausgepresst wird. Von dem Plasma unterscheidet sich das Blutserum hauptsächlich durch die Abwesenheit von Fibrinogen und die Gegenwart von reichlichen Mengen Fibrinferment. Im übrigen enthalten Blutserum und Blutplasma, qualitativ genommen, dieselben Hauptbestandteile.

Blutserum.

Das Blutserum ist eine klebrige Flüssigkeit, welche gegen Lackmus stärker alkalisch als das Blutplasma reagiert. Das spezifische Gewicht ist beim Menschen 1,027 bis 1,032, im Mittel 1,028. Die Farbe ist oft stärker oder schwächer gelblich, beim Menschen blassgelb mit einem Stiche ins Grünliche, beim Pferde oft bernsteingelb. Das Serum ist gewöhnlich klar; nach der Mahlzeit kann es jedoch, je nach dem Fettgehalte der Nahrung, opalisierend, trübe oder milchig weiss sein.

Eigenschaften des Serums.

Ausser den oben besprochenen Stoffen sind im Blutplasma oder Blutserum folgende Bestandteile gefunden worden.

Fett kommt in einer Menge von 1—7 p. m. bei nüchternen Tieren vor. Nach Aufnahme von Nahrung hat man viel grössere Mengen gefunden. Es sind ferner Fettsäuren, resp. Seifen, Glyzerin (Nicloux, Fr. Tangl und St. Weiser) [3]) Lezithin und Cholesterin gefunden worden. Das letztere kommt

Fett.

[1]) Man vergl. namentlich Abderhalden, Zeitschr. f. physiol. Chem. **51** und Bioch. Zeitschr. **8** u. **10** und E. Freund ebenda **7** u. **9**, wo man auch die Literatur findet.

[2]) Bioch. Zeitschr. **15**.

[3]) Nicloux, Compt. rend. soc. biol. **55**; Tangl u. Weiser, Pflügers Arch. **115**.

nach Hürthle[1]) wenigstens zum Teil als Fettsäureester (Serolin nach Boudet) vor. Nach Letsche[2]) soll daneben wahrscheinlich auch freies Cholesterin im Serum vorkommen.

Zucker ist als physiologischer Bestandteil im Plasma und Serum vorhanden, und nach den Untersuchungen von vielen Forschern[3]) ist dieser Zucker Glukose. Im Blutserum wie in Transsudaten und Exsudaten hat ferner Strauss[4]) Fruktose nachweisen können. Dagegen ist die Frage nach dem Vorkommen von anderen Zuckern im Blutserum, wie Isomaltose (Pavy und Siau) und Pentose (Lépine und Boulud)[5]), noch eine offene. Dass wenigstens ein bedeutender Teil des Zuckers durch Dialyse aus dem Blute entfernt werden kann und also wahrscheinlich in frei gelöstem Zustande darin sich vorfindet, haben Asher und Rosenfeld und in noch mehr überzeugender Weise Michaelis und Rona gezeigt. Diese Beobachtung schliesst aber nicht die Möglichkeit aus, dass ein anderer Teil, dem oben Gesagten entsprechend, von Eiweiss gebunden ist. Lépine und Boulud[6]) konnten übrigens bei einer, allerdings nur kurzdauernden Dialyse eine Diffusion von Zucker nur aus dem 12 Stunden alten, nicht aber aus dem ganz frischen Serum erhalten, eine Beobachtung, welche die Beweiskraft der Versuche von Michaelis und Rona mit 24stündiger Dialyse etwas schmälert. Eine fortgesetzte Prüfung dieser Frage ist also sehr erwünscht. Ausser dem Blutzucker enthält das Blutserum, wie zuerst von J. Otto sicher nachgewiesen wurde, auch eine andere, reduzierende, nicht gärungsfähige Substanz, deren Menge im Kaninchenblut nach N. Andersson ungefähr 1/4 von der Gesamtmenge der reduzierenden Substanz beträgt. Die Angabe von Jacobsen, Henriques und Bing[7]), dass diese Substanz Jekorin oder Lezithinzucker sei, ist nicht hinreichend begründet und die Identität mit Jekorin entzieht sich um so mehr der Prüfung, als die Existenz eines Jekorins überhaupt zweifelhaft ist. Ebenso unklar ist die Natur eines anderen, von Lépine und Boulud[8]) im Blute nachgewiesenen Kohlehydrates, welches weder rechtsdrehend noch reduzierend ist und welches sie „virtuellen Zucker“ nannten. Der virtuelle Zucker soll meistens

Zucker und

Kohlehydrate im Blutserum.

[1]) Zeitschr. f. physiol. Chem. **21**, wo auch Boudet zitiert ist. Über die Menge von solchen Estern im Vogelblutserum vergl. man Brown, Amer. Journ. of Physiol. **2**.

[2]) Zeitschr. f. physiol. Chem. **53**.

[3]) Vergl. namentlich v. Mering, Arch. f. (Anat. u.) Physiol. 1877, wo man Literaturangaben findet; Seegen, Pflügers Arch. **40**; Miura, Zeitschr. f. Biol. **32**

[4]) Fortschr. d. Med. 1902.

[5]) Pavy u. Siau, Journ. of Physiol. **26**; Lépine et Boulud, Compt. Rend. **133**, **135** und **136**.

[6]) Rosenfeld, Zentralbl. f. Physiol. **19**, S. 449; Lépine u. Boulud, Compt. Rend. **143**; Asher, Bioch. Zeitschr. **3**; Michaelis u. Rona ebenda **14**.

[7]) Otto, Pflügers Arch. **35** (gute Übersicht der älteren Literatur über Zucker im Blute). N. Andersson, Bioch. Zeitschr. **12**; Jacobsen, Zentralbl. f. Physiol. **6**, S. 368; Henriques, Zeitschr. f. physiol. Chem. **23**; Bing, Skand. Arch. f. Physiol. **9**; vergl. auch über Jekorin u. Blutzucker, P. Mayer, Bioch. Zeitschr. **1** u. **4**.

[8]) Compt. Rend. **137**, **144**, **147**.

reichlicher im Blute des rechten Ventrikels als im arteriellen Blute und in diesem wiederum reichlicher als im Venenblute vorhanden sein. Bei der Passage des Blutes durch die Lungen soll der virtuelle Zucker in gewöhnlichen Zucker übergehen; dasselbe kann aber angeblich auch in den Kapillaren des grossen Blutkreislaufes geschehen.

Gepaarte Glukuronsäuren.

Gepaarte Glukuronsäuren, welche jedoch regelmässig von den Formelementen stammen, kommen nach den Untersuchungen von P. Mayer, Lépine und Boulud[1]) im Blute vor. Nach den zwei letztgenannten Forschern finden sich im Blute zwei näher definierbare Glukuronsäuren, die beide linksdrehend sind. Die eine reduziert die Fehlingsche Lösung schon bei einer Temperatur unter 100^0, die andere erst bei über 100^0. Von der ersteren Säure findet sich häufig im Blute von Hunden eine so grosse Menge, dass die optische Aktivität der Glukuronsäure die der Glukose aufhebt. Auch die zweite Säure kommt im Verhältnis zu dem Zucker in grosser Menge vor.

Glykolyse im Blute.

In dem gelassenen Blute nimmt, wie schon Bernard[2]) zeigte, der Zuckergehalt mehr oder weniger rasch ab. Lépine, welcher gemeinschaftlich mit Barral diese Abnahme der Zuckermenge besonders studiert hat, nennt sie Glykolyse. Lépine und Barral und ebenso Arthus haben gezeigt, dass die Glykolyse auch bei vollständiger Abwesenheit von Mikroorganismen stattfindet. Sie scheint durch ein lösliches, glykolytisches Enzym bedingt zu sein, dessen Wirksamkeit durch Erhitzen auf $+ 54^0$ C vernichtet wird. Dieses Enzym stammt nach den drei letztgenannten Forschern von den weissen Blutkörperchen her und nach Arthus wie nach Doyon und Morel[3]) soll es nur im Serum, aber nicht im Plasma vorhanden sein. Nach Lépine[4]) soll es in Beziehung zu dem Pankreas stehen. Die Glykolyse ist übrigens nach Röhmann und Spitzer und Sieber[5]) eine Oxydation, die nach den letztgenannten Forschern durch Oxydationsfermente bewirkt wird. Ob sie überhaupt ein physiologischer Vorgang ist, dürfte jedoch zweifelhaft sein[6]).

Das Blutplasma und das Serum, wie auch die Lymphe, enthalten auch

---

[1]) Mayer, Zeitschr. f. physiol. Chem. **32**; Lépine u. Boulud, Compt. Rend. **133**, **135**, **136**, **138**, **141** u. Journ. de Physiol. **7** (zitiert nach Bioch. Zentralbl. **4**, S. 421).

[2]) Leçons sur le diabète. Deutsch von Posner 1878. S. 120.

[3]) Arthus, Arch. de Physiol. (5) **3**; Doyon u. Morel, Compt. rend. soc. biol. **55**.

[4]) Bezüglich der zahlreichen Aufsätze von Lépine und Lépine et Barral vergl. man; Lyon médical. **62** u. **63**; Compt. Rend. **110**, **112**, **113**, **120** u. **139**; Lépine: le ferment glycolytique et la pathogénie du diabète. Paris 1891, ferner: Revue analytique et critique des travaux etc. in Arch. de méd. expér. Paris 1892 und Revue de méd. 1895. Arthus, Arch. de Physiol. (5) **3** u. **4**. Nasse u. Framm, Pflügers Arch. **63**; Paderi, Malys Jahresb. **26**; ferner Cremer, Physiologie des Glykogens in Ergebn. d. Physiol. **1**. Abt. 1.

[5]) Röhmann u. Spitzer, Ber. d. d. chem. Gesellsch. **28**; Spitzer, Pflügers Arch. **60** u. **67**; N. Sieber, Zeitschr. f. physiol. Chem. **39** u. **44**.

[6]) Vergl. Arthus l. c.; Colenbrander, Malys Jahresb. **22**; Rywosch, Zentralbl. f. Physiol. **11**, S. 495.

Enzyme verschiedener Art. Nach Röhmann, Bial, Hamburger u. a.[1]) kommt darin sowohl Diastase, welche Stärke und Glykogen in Maltose, bezw. Isomaltose überführt, wie auch Maltase vor. Hanriot hat im Serum eine Lipase nachgewiesen, welche Butyrin zerlegt und Neutralfette und andere Ester zerlegen soll. Das Vorkommen einer Butyrinase wird auch allgemein zugegeben, wogegen die Fähigkeit dieser Lipase, Olein und andere Neutralfette zu zerlegen nicht allgemein anerkannt ist (Arthus, Doyon und Morel)[2]). Diese lipolytische Fähigkeit, wenn sie überhaupt in dem von Hanriot behaupteten Umfange vorkommt, ist übrigens nicht zu verwechseln mit der von Connstein und Michaelis zuerst beobachteten, von Weigert weiter studierten Umwandlung des Fettes in wasserlösliche, nicht näher bekannte Substanzen, eine Umwandlung, deren Vorkommen übrigens von G. Mansfeld[3]) vollständig geleugnet wird. Enzyme.

Ausser den nun genannten Enzymen und dem Thrombin hat man im Blutserum oder Blut mehrere andere Enzyme, darunter Oxydasen, Katalase, proteolytische Enzyme, darunter auch die von Abderhalden und Mitarbeitern[4]) studierten polypeptidspaltenden Enzyme, ferner Chymosin und mehrere Antienzyme gefunden. Es kann aber auf dieselben, ebensowenig wie auf die vielen, noch nicht chemisch charakterisierbaren Stoffe, die man Toxine und Antitoxine, Immunkörper, Alexine, Hämolysine, Zytotoxine usw. genannt hat, hier eingegangen werden. Ebensowenig entspricht es dem Plane dieses Buches, auf die Präzipitine, wenn sie auch ein biologisches Reagenz auf verschiedene Eiweissstoffe liefern, einzugehen. Es mag hier nur daran erinnert werden, dass, wie die Arbeiten von Bordet, Ehrlich, Wassermann, Schütze, Uhlenhuth[5]) u. a. gezeigt haben, wiederholte Injektionen von einem fremden Eiweisskörper oder von Blut einer anderen Tierart das Blut des so behandelten Tieres derart verändert, dass es dem injizierten Eiweissstoffe, bezw. Blute gegenüber fällende Eigenschaften annimmt. Hierdurch erhält man ein biologisches Reagenz auf verschiedene Eiweissstoffe und auf Blut verschiedener Tiere, welch letzteres Verhalten durch die Arbeiten von Uhlenhuth auch forensische Bedeutung gewonnen hat. Die verschiedenen Enzyme und Antienzyme, Toxine und Antitoxine, Präzipitine usw. werden im Antienzyme Toxine, Präzipitine u. a.

[1]) Röhmann; Röhmann u. C. Hamburger, Ber. d. d. chem. Gesellsch. **25** u. **27** u. Pflügers Arch. **52** u. **60**; Bial, Über das diast. Ferm. etc. Inaug.-Diss. Breslau 1892 (ältere Literatur). Vergl. ferner Pflügers Arch. **52**, **54** u. **55**.

[2]) Hanriot, Compt. rend. soc. biol. **48** u. **54**; Compt. Rend. **123** u. **132**; Arthus, Journ. de Physiol. et de Pathol. **4**; Doyon u. Morel, Compt. rend soc. biol. **54**; Achard u. Clerc (Lipase in Krankheiten), Compt. Rend. **129** u. Arch. d. med. expér. **14** (zit. nach Bioch. Zentralbl. I.).

[3]) Connstein u. Michaelis, Pflügers Arch. **65** u. **69**; Weigert ebenda **82**; Mansfeld, Zentralbl. f. Physiol. **21**.

[4]) Zeitschr. f. physiol. Chem. **51**, **53**, **55**.

[5]) Die einschlägige Literatur ist in bakteriologischen Zeitschriften und Arbeiten zu finden. Vergl. auch L. Michaelis, Bioch. Zentralbl. **3**, S. 693.

allgemeinen mit dem Globulin und mehr selten mit dem Albumin ausgefällt, verhalten sich aber insoferne verschieden, als einige von der Euglobulin-, andere von der Pseudoglobulinfraktion mit niedergerissen werden.

Die nicht eiweissartigen organischen Bestandteile des Serums sind besonders eingehend von E. LETSCHE[1]) studiert worden, und er hat ausser schon vorher bekannten Stoffen auch mehrere Säuren, darunter zwei stickstoffhaltige Säuren von noch nicht näher erforschter Natur gefunden. Diese, nebst anderen von ihm gefundenen, stickstoffhaltigen Substanzen repräsentieren einen Teil des sog. Reststickstoffes, d. h. desjenigen Stickstoffes, welcher nach vollständiger Entfernung der koagulablen Proteinstoffe noch im Serum zurückbleibt.

Extraktivstoffe im Serum.

Als Repräsentanten des Reststickstoffes sind viele, schon längst bekannte Serumbestandteile, in erster Linie der Harnstoff, zu nennen. Hierher gehören ferner Kreatin, Karbaminsäure, Ammoniak, Hippursäure, Phosphorfleischsäure (PANELLA)[2]), Spuren von Indol (HERVIEUX)[3]), vielleicht auch Harnsäure, die von ABELES[4]) im Menschenblute gefunden sein soll, während LETSCHE dieselbe im Pferdeblute nicht finden konnte. LETSCHE fand ebensowenig Mono- oder Diaminosäuren und Purinbasen, die man sonst ebenso wie Lysin (NEUBERG und RICHTER)[5]) Leuzin, Tyrosin und Gallensäuren unter pathologischen Verhältnissen in Blutserum gefunden hat.

Nach J. BROWINSKI[6]) sollen Proteinsäuren (s. Kap. 15) im Serum vorhanden sein. Das Vorkommen von Albumosen ist, wie oben erwähnt, etwas strittig. Über das Vorkommen von Aminosäuren liegen mehrere Untersuchungen

Aminosäuren.

vor (v. BERGMANN, HOWELL, LETSCHE u. a.)[7]), welche ein solches Vorkommen sehr wahrscheinlich machten, und in neuester Zeit hat A. BINGEL[8]) das Vorhandensein von Glykokoll im normalen Rinderblute beweisen können. Dass die Menge des Reststickstoffes nach der Verdauung grösser als im Hunger ist, dürfte ferner sichergestellt sein (G. v. BERGMANN und L. LANGSTEIN, H. HOHLWEG und HANS MEYER)[9]).

Die Farbstoffe des Blutserums sind nur wenig bekannt. Im Pferdeblutserum kommt neben anderem Farbstoff oft, wie HAMMARSTEN zuerst zeigte, Bilirubin vor, welches nach A. RANC sogar der einzige Farbstoff des Serums bei diesem Tiere sein soll. Derselbe Farbstoff kommt nach BIFFI und GALLI

[1]) Zeitschr. f. physiol. Chem. **53**.

[2]) PANELLA, Zit. nach VIRCHOWs Jahresb. f. 1902, S. 150.

[3]) Compt. rend. soc. biol. **56**.

[4]) Wien. med. Jahrb. 1887.

[5]) Deutsch. med. Wochenschr. 1904.

[6]) Zeitschr. f. physiol. Chem. **54** u. **58**.

[7]) v. BERGMANN, HOFMEISTERs Beiträge **6**; HOWELL, Amer. Journ. of Physiol. **17**; LETSCHE l. c.

[8]) Zeitschr. f. physiol. Chem. **57**.

[9]) v. BERGMANN u. LANGSTEIN, HOFMEISTERs Beiträge **6**; HOHLWEG u. MEYER ebenda **11**.

besonders reichlich im Blute von Neugeborenen vor[1]). Der gelbe Farbstoff des Serums gehört sonst der Gruppe der Luteine an, welche oft auch Lipochrome oder Fettfarbstoffe genannt werden. Aus Rinderblutserum konnte Farbstoffe.
KRUKENBERG[2]) mit Amylalkohol ein sogen. Lipochrom isolieren, dessen Lösung zwei Absorptionsstreifen zeigte, von denen der eine die Linie *F* einschliesst und der andere zwischen *F* und *G* liegt.

Die Mineralstoffe sind im Serum und im Blutplasma qualitativ, aber nicht quantitativ, dieselben. Ein Teil des Kalziums, des Magnesiums und der Phosphorsäure wird nämlich bei der Gerinnung mit dem Faserstoffe ausgeschieden. Mittelst Dialyse können im Serum Chlornatrium, welches die Hauptmasse oder 60—70 p. c. sämtlicher Mineralstoffe des Serums ausmacht, ferner Kalksalze, Natriumkarbonat nebst Spuren von Schwefelsäure, Phosphorsäure und Kalium direkt nachgewiesen werden[3]). Im Serum glaubt man auch Spuren von Kieselsäure, Fluor, Kupfer, Eisen, Mangan und Ammoniak gefunden zu haben. Wie in den tierischen Flüssigkeiten überhaupt, sind im Blutserum Chlor und Natrium vorherrschend gegenüber der Phosphorsäure und dem Kalium Mineralstoffe.
(dessen Vorkommen im Serum sogar angezweifelt worden ist). Die in der Asche gefundenen Säuren sind zur Sättigung sämtlicher darin gefundenen Basen nicht hinreichend, ein Verhalten, welches zeigt, dass ein Teil der letzteren an organische Substanzen, hauptsächlich Eiweiss, gebunden ist. Dies stimmt auch damit überein, dass die Hauptmasse des titrierbaren Alkalis nicht als diffusible Alkaliverbindungen, Karbonate und Phosphate, sondern als nicht diffusible Verbindungen, Eiweissalkaliverbindungen, im Serum enthalten ist. Im Pferdeblutserum waren nach HAMBURGER[4]) von dem Alkali 37 p. c. diffusibel und 63 p. c. nicht diffusibel.

Zu den Mineralbestandteilen des Plasmas oder Blutserums werden auch gerechnet das Jod, welches ein regelmässiger Bestandteil des Serums zu sein scheint (GLEY und BOURCET), und das Arsen, welches nicht im Blute im allgemeinen, sondern nur im Menschenblute gefunden worden ist (GAUTIER, BOURCET)[5]). Das Jod soll im Menstrualblute in grösserer Menge als im anderen Blut vor- Jod und Arsen im
kommen und es kommt übrigens im Blutserum nicht als Salz, sondern in orga- Blutserum.
nischer Verbindung vor (BOURCET).

Die Gase des Blutserums, welche hauptsächlich aus Kohlensäure mit nur wenig Stickstoff und Sauerstoff bestehen, sollen bei Besprechung der Blutgase abgehandelt werden.

Analysen von Blutplasmen liegen nur in geringer Anzahl vor. Als Beispiele werden hier die für Pferdeblutplasma gefundenen Werte angegeben. Die

[1]) HAMMARSTEN, Vergl. MALYS Jahresb. **8** (1878); RANC, Compt. rend. soc. biol. **62**; U. BIFFI u. P. GALLI, Journ. de Physiol. et Path. **9** (1907).

[2]) Sitz-Ber. d. Jen. Gesellsch. f. Med. 1885.

[3]) Vergl. GÜRBER, Verhandl. d. phys.-med. Gesellsch. zu Würzburg **23**.

[4]) Eine Methode zur Trennung etc. Arch. f. (Anat. u.) Physiol. 1898.

[5]) GLEY et BOURCET, Compt. Rend. **130**; BOURCET ebenda **131**; GAUTIER ebenda **131**.

Analyse Nr. 1 ist von Hoppe-Seyler ausgeführt worden[1]). Nr. 2 enthält die Mittelzahlen von drei von Hammarsten herrührenden Analysen. Die Zahlen beziehen sich auf 1000 Teile Plasma.

Zusammensetzung des Plasmas.

	Nr. 1	Nr. 2	
Wasser	908,4	917,6	
Feste Stoffe . . .	91,6	82,4	
Gesamteiweiss . .	77,6	69,5	
Fibrin	10,1	6,5	
Globulin	—	38,4	
Serumalbumin . .	—	24,6	
Fett	1,2		
Extraktivstoffe . .	4,0		12.9
Lösliche Salze . .	6,4		
Unlösliche Salze .	1,7		

Lewinsky[2]) hat Bestimmungen des Gesamteiweisses und der verschiedenen Eiweissstoffe im Blutplasma von Menschen und Tieren ausgeführt und dabei folgende Mittelzahlen für 1000 ccm erhalten.

	Gesamteiweiss	Albumin	Globulin	Fibrinogen
Mensch	72,6	40,1	28,3	4,2
Hund	60,3	31,7	22,6	6,0
Schaf	72,9	38,3	30,0	4,6
Pferd	80,4	28,0	47,9	4,5
Schwein	80,5	44,2	29,8	6,5

Quantitative Zusammensetzung des Blutserums.

Ausführliche Analysen des Blutserums von mehreren Haussäugetieren hat Abderhalden ausgeführt. Aus diesen Analysen, wie aus den von Hammarsten am Serum von Menschen, Pferd und Rind ausgeführten geht hervor, dass der Gehalt an festen Stoffen gewöhnlich um 70—97 p. m. schwankt. Die Hauptmasse der festen Stoffe besteht aus Eiweiss, etwa 55—84 p. m. Beim Huhn fand Hammarsten viel niedrigere Werte, nämlich 54 p. m. feste Stoffe mit nur 39,5 p. m. Eiweiss, und beim Frosch fand Halliburton nur 25,4 p. m. Eiweiss. Die Relation zwischen Globulin und Serumalbumin ist, wie die Analysen vom Verf., Halliburton und Rubbrecht[3]) gezeigt haben, bei verschiedenen Tieren eine sehr verschiedene, kann aber auch bedeutend bei derselben Tierart schwanken. Beim Menschen fand Hammarsten mehr Serumalbumin als Globulin und die Relation Serumglobin: Serumalbumin war gleich 1 : 1,5 Lewinsky fand ebenfalls die Relation beim Menschen grösser als 1 und zwar 1 : 1,39—2,13. Bezüglich der Menge der übrigen organischen Bestandteile des Blutserums wird auf die ausführlichen Analysen Abderhaldens hingewiesen.

Beim Hungern scheint, wie Burckhardt als erster fand und spätere Forscher, in neuerer Zeit Githens[4]), bestätigt haben, die Menge der Globuline im Verhältnis zum Albumin vermehrt zu werden. Eine Änderung der Relation

[1]) Zit. nach v. Gorup-Besanez, Lehrb. d. physiol. Chem. **4** Aufl. S. 346.

[2]) Pflügers Arch. **100**.

[3]) Abderhalden, Zeitschr. f. physiol. Chem. **25**; Hammarsten, Pflügers Arch. **17**; Halliburton, Journ. of Physiol. **7**; Rubbrecht, Travaux du laboratoire de l'institut de physiologie de Liége **5**, 1896.

[4]) Burckhardt, Arch. f. exp. Path. u. Pharm. **16**; Githens, Hofmeisters Beiträge **5**; Vergl. auch Morawitz ebenda **7** und Inagaki, Zeitschr. f. Biol. **49**.

mit Verminderung des Albumins und Zunahme des Globulins kann auch bei Tieren vorkommen, welche durch Impfung mit pathogenen Mikroorganismen teils krank gemacht und teils immunisiert worden sind (Langstein und Mayer u. a.[1]). Der Gesamteiweissgehalt stieg hierbei fast in allen Fällen. Der Gehalt des Plasmas an Fibrinogen wurde besonders durch Pneumokokken, Streptokokken und Eiterstaphylokokken vermehrt (P. Müller)[2]). Eiweissstoffe des Plasmas.

Die Menge der Mineralstoffe im Serum ist von mehreren Forschern bestimmt worden. Aus den Analysen ergibt sich, dass zwischen Menschen- und Tierblutserum eine recht grosse Übereinstimmung besteht. Um dies zu beleuchten, werden die von C. Schmidt[3]) an (1) Menschenblutserum und die von Bunge und Abderhalden (2) für Serum von Rind, Stier, Schaf, Ziege, Schwein, Kaninchen, Hund und Katze gefundenen Zahlen hier mitgeteilt. Sämtliche Zahlen beziehen sich auf 1000 Gewichtsteile Serum. Gehalt des Serums an Mineralstoffen.

	1	2
K_2O	0,387—0,401	0,225—0,270
Na_2O	4,290—4,290	4,251—4,442
Cl	3,565—3,659	3,627—4,170
CaO	0,155—0,155	0.119—0,131
MgO	0,101	0,040—0,046
P_2O_5 (anorg.) .		0,052—0,085

Selbst wenn man davon absieht, dass gewisse Stoffe, wie Kohlensäure, bei dem Einäschern entweichen und wiederum andere, wie Schwefel- und Phosphorsäure, aus schwefel- und phosphorhaltigen organischen Substanzen neugebildet werden, können quantitative Analysen obiger Art, deren Wert allerdings nicht zu unterschätzen ist, den heutigen Anforderungen der Chemie nicht entsprechen. Sie sind nämlich nicht geeignet, die wahre Zusammensetzung zu zeigen und namentlich nicht über die physiologisch wichtige Frage nach der Anzahl der im Serum (bezw. in anderen Flüssigkeiten) vorhandenen verschiedenartigen Ionen Aufklärung zu geben. Aufschlüsse hierüber erhält man erst durch die physikalisch-chemischen Untersuchungen, die bisher hauptsächlich auf die Bestimmung der molekularen Konzentration, des Gehaltes an Elektrolyten und Nichtelektrolyten und des Dissoziationsgrades der ersteren gerichtet worden sind. Mängel der Analysen.

Die mittlere Gefrierpunktserniedrigung des Säugetierblutes entspricht, wie schon in dem Kap. 2 angeführt wurde, nahe einer Kochsalzlösung von 9 p. m. ($\Delta = -0551 - 0561^0$), und gegenwärtig wird auch eine solche Lösung als die für Menschen und Säugetiere physiologische Kochsalzlösung bezeichnet. Bei niederen Tieren und Fischen liegen die Verhältnisse indessen anders, wie ebenfalls in demselben Kapitel näher auseinandergesetzt wurde. Gefrierpunkt.

Über die Änderungen des osmotischen Druckes, bezw. der molekularen Konzentration des Blutserums unter verschiedenen physiologischen Verhältnissen wie in Krankheiten liegt allerdings schon ein ziemlich reichliches Untersuchungs-

[1]) Hofmeisters Beiträge **5**.

[2]) Hofmeisters Beiträge **6**.

[3]) Zit. nach Hoppe-Seyler, Physiol. Chem. 1881, S. 439.

material vor, es dürfte jedoch noch zu früh sein, hieraus bestimmte Schlüsse zu ziehen.

Der Dissoziationsgrad (vergl. Kap. 2) des Serums ist von mehreren Forschern bestimmt worden und nach HAMBURGER[1]) kann man annehmen, dass er zwischen 0,65 und 0,82 liegt. Die molekulare Konzentration, welche die Gesamtanzahl der Moleküle und Ionen im Liter angibt, fanden BUGARSZKY und TANGL durchschnittlich gleich 0,320 Mol. pro 1 Liter. Sie fanden ferner, dass etwa $^3/_4$ sämtlicher gelöster Moleküle des Blutserums elektrolyte sind, trotzdem das Serum etwa 70—80 p. m. Eiweiss und 10 p. m. anorganische Stoffe enthält, und weiter, dass von den Elektrolyten etwa $^3/_4$ auf das NaCl kommen.

Molekulare Konzentration.

Bei den meisten Alkaleszenzbestimmungen in Blut und Blutserum hat man durch Titration mit einer Säure die Menge des titrierbaren Alkalis bestimmt. Solche Bestimmungen können auch fortwährend nicht entbehrt werden, sie liefern aber, abgesehen davon, dass die Resultate von der Wahl der Indikatoren abhängig sind, keine Aufschlüsse über die wahre Alkaleszenz, indem man nämlich als solche die Konzentration der Hydroxylionen zu verstehen hat. Das Na_2CO_3 ist in wässeriger Lösung immer, je nach der Verdünnung mehr oder weniger stark, in Na_2^+ und $CO_3^=$ dissoziiert. Die $CO_3^=$-Ionen verbinden sich zum Teil mit den H^+-Ionen des ebenfalls dissoziierten Wassers zu HCO_3^- und die entsprechenden OH^--Ionen bedingen die alkalische Reaktion. Werden nun durch Zusatz von ein wenig Säure einige der freien HO^--Ionen weggenommen, so wird das Gleichgewicht gestört, eine neue Quantität Na_2CO_3 wird dissoziiert und dieser Vorgang wiederholt sich nach jedem neuen Säurezusatz, bis alles Karbonat sich dissoziiert hat. Die bei der ursprünglichen Konzentration bestehende Dissoziation des Karbonates, durch welche die Anzahl der OH^--Ionen bedingt wird, lässt sich also durch Titration nicht bestimmen. Aus dem Grunde hat HÖBER eine, auf NERNSTS Theorie der Flüssigkeitsketten gegründete physikalisch-chemische Methode zur Alkaleszenzbestimmung ausgearbeitet. Dieselbe Methode ist später mit einigen Verbesserungen und Abweichungen von FARKAS, FRÄNCKEL und HÖBER angewendet worden. Die Untersuchungen dieser Forscher ergaben, dass die Konzentration der Hydroxylionen in Blutserum und Blut fast dieselbe wie in destilliertem Wasser ist, und dass also diese Flüssigkeiten fast neutral sind, ein Verhalten, für welches die Gegenwart der Kohlensäure von grosser Bedeutung ist. Zu ähnlichen Resultaten war übrigens schon FRIEDENTHAL[2]) durch Prüfung des Serums mit Phenolphthalein gekommen.

Alkaleszenzbestimmungen in Blut und Blutserum.

---

[1]) Osmotischer Druck und Ionenlehre, Wiesbaden 1902—1904, wo man auch die Literatur über physikalische Chemie des Blutes findet.

[2]) HÖBER, PFLÜGERS Arch. **81** u. **99**; FARKAS, vergl. Bioch. Zentralbl. **1**, S. 626; FRÄNCKEL, PFLÜGERS Arch. **96**; FRIEDENTHAL, Zeitschr. f. allg. Physiol., **1** u. **4**.

II. Die Formelemente des Blutes.

Die roten Blutkörperchen.

Bei Menschen und Säugetieren (mit Ausnahme des Lamas, Kamels und deren Verwandten, bei welchen sie eine mehr oder weniger elliptische Form haben), sind die Blutkörperchen nach der gewöhnlichsten Auffassung runde, bikonkave Scheiben ohne einen Kern. Bei den Vögeln, Amphibien und Fischen (mit Ausnahme von den Zyklostomen) sind sie dagegen im allgemeinen kernführend, mehr oder weniger elliptisch. Die Grösse ist bei verschiedenen Tieren wechselnd. Beim Menschen haben sie einen Durchmesser von im Mittel 7—8 μ ($\mu = 0{,}001$ mm) und eine grösste Dicke von 1,9 μ. Sie sind schwerer als das Blutplasma oder Serum und sinken deshalb in diesen Flüssigkeiten unter. In dem entleerten Blute lagern sie sich bisweilen mit den Oberflächen aneinander und können dabei geldrollenähnliche Bildungen darstellen. Die Ursache dieses Phänomens, welches als eine Agglutination aufzufassen ist, hat man noch nicht hinreichend studiert; da aber eine solche Geldrollenbildung auch in dem defibrinierten Blute zustande kommt, hat sie anscheinend nichts mit der Fibrinbildung zu tun. Rote Blutkörperchen.

Die Anzahl der roten Blutkörperchen ist im Blute verschiedener Tierarten wesentlich verschieden. Beim Menschen kommen gewöhnlich, in je 1 cmm, beim Manne 5 Millionen und beim Weibe 4—4,5 Millionen vor.

Die Blutkörperchen bestehen im wesentlichen aus zwei Hauptbestandteilen, nämlich dem Stroma und dem intraglobularen Inhalte, dessen Hauptbestandteil das Hämoglobin ist. Über die nähere Anordnung lässt sich aber gegenwärtig nichts Sicheres sagen, und die Ansichten divergieren mehr oder weniger stark. In der Hauptsache stehen jedoch zwei Ansichten einander gegenüber. Nach der einen besteht das Blutkörperchen aus einer Membran, welche eine Hämoglobinlösung einschliesst, nach der anderen stellt das Stroma ein protoplasmatisches, von Hämoglobin durchtränktes Gerüstwerk dar. Diese letztere Ansicht lässt sich übrigens gut mit der Annahme einer äusseren Begrenzungschicht vereinbaren. So bildet nach Hamburger das Stroma ein Protoplasmanetz, in dessen Maschen eine flüssige oder halbflüssige rote, zum allergrössten Teil aus Hämoglobin bestehende Masse sich vorfindet. Diese Masse soll die wasseranziehende Kraft des Blutkörperchens repräsentieren, und ausserdem hat man sich auch vorzustellen, dass die äussere protoplasmatische Begrenzung semipermeabel, d. h. also für Wasser permeabel, für gewisse Kristalloide aber nicht permeabel ist. Für die Annahme einer besonderen Hülle oder Begrenzungsschicht sprechen mehrere Untersuchungen von Köppe, Albrecht, Pascucci, Rywosch[1]) u. a., und es Bau der Blutkörperchen.

[1]) Vergl. Hamburger, Osmotischer Druck und Ionenlehre 1902; Köppe, Pflügers Arch. **99** u. **107**; Albrecht, Zentralbl. f. Physiol. **19**; Pascucci, Hofmeisters Beiträge **6**; Rywosch, Zentralbl. f. Physiol. **19**.

ist wohl sehr wahrscheinlich, dass, wenn eine solche Schicht besteht, in ihr sogen. Lipoide, Cholesterin, Lezithin und ähnliche Stoffe enthalten sind.

Die roten Blutkörperchen behalten unverändert ihr Volumen in einer Salzlösung, welche denselben osmotischen Druck wie das Serum desselben Blutes hat, wenn sie auch in einer solchen Lösung ihre Form verändern, der Kugelform mehr zustreben und auch eine chemische Veränderung erfahren können. Eine solche Salzlösung ist mit dem Blutserum isotonisch und ihre Konzentration ist (für eine Kochsalzlösung), für Menschen- und Säugetierblut, rund

Isotonie des Blutes.

9 p. m. NaCl. An Lösungen grösserer Konzentration, hyperisotonische Lösungen, geben die Blutkörperchen Waser ab, bis das osmotische Gleichgewicht hergestellt wird, sie schrumpfen und ihr Volumen wird also kleiner. In Lösungen von geringerer Konzentration, sogen. hypisotonischen Lösungen, quellen sie umgekehrt unter Aufnahme von Wasser, und diese Quellung kann, wie beim Verdünnen des Blutes mit Wasser, soweit gehen, dass das Hämoglobin von dem Stroma sich trennt und in die wässerige Lösung übergeht. Diesen Vorgang nennt man Hämolyse (vergl. Kap. 2).

Eine Hämolyse kann auch durch abwechselndes Gefrierenlassen und Wiederauftauen des Blutes wie auch durch Einwirkung verschiedener chemischer Substanzen, die als Protoplasmagifte wirken, zustande kommen. Solche Stoffe sind Äther, Chloroform, Alkalien, Gallensäuren, Solanin, Saponin und die sehr stark hämolytisch wirkenden Saponinsubstanzen überhaupt. Von besonderem Interesse sind ferner die nach Art der Toxine wirkenden Hämolysine. Solche

Hämolysine verschiedenen Ursprunges.

Hämolysine können Stoffwechselprodukte von Bakterien sein, können aber auch von höheren Pflanzen und von Tieren, Schlangen, Kröten, Bienen, Spinnen u. a. gebildet werden. Endlich gehören hierher die sowohl normalerweise in Blutsera vorkommenden wie die immunisatorisch erzeugten globuliziden Stoffe oder Hämolysine.

Hämolyse.

Die Hämolyse kommt wie es scheint in verschiedenen Fällen in verschiedenartiger Weise zustande. Bei der Hämolyse durch Wasser handelt es sich wahrscheinlich um ein Verletzen oder Platzen der Begrenzungsschicht, während solche Stoffe wie Äther, Chloroform, Alkalien, Gallensäuren und Saponinsubstanzen, welche Lipoide lösen oder mit denselben Verbindungen eingehen, hierdurch den Heraustritt des Hämoglobins ermöglichen (Köppe, Ransom, R. Kobert, Peskind, Pascucci). Auch die Wirkungsweise anderer Hämolysine, wie Schlangengift und Tetanotoxin, scheint mit einer Wirkung auf das Lezithin nahe verknüpft zu sein (Kyes, Pascucci[1]).

Wenn das Hämoglobin durch hinreichend starke Verdünnung mit Wasser von dem sogen. Stroma getrennt worden ist, kann das letztere bei Durchleitung von Kohlensäure, bei vorsichtigem Zusatz von Säure, sauren Salzen, Jodtinktur

Stromata der Blutkörperchen.

oder einigen anderen Stoffen verdichtet werden und nimmt dann in mehreren Fällen die Form des Blutkörperchens wieder an. Diesen Rest, die sogen. Schatten oder Stromata der Blutkörperchen, welcher auch direkt im verdünnten Blute mit Methylviolett gefärbt und sichtbar gemacht werden kann (Köppe), hat man

[1]) Köppe l. c.; Peskind, Amer. Journ. of Physiol. **12**; Ransom und Kobert bei Pascucci, Hofmeisters Beiträge **6**; Kyes, Zeitschr. f. physiol. Chem. **41** und Berl. klin. Wochenschr. 1904.

behufs chemischer Untersuchung zu isolieren versucht. In dem Folgenden soll auch unter dem Namen Stroma nur dieser, nach Entfernung des Hämoglobins und anderer wasserlöslichen Stoffe zurückbleibende Rest verstanden sein.

Darstellung der Stromata.

Zur Isolierung der Stromata der Blutkörperchen kann man zuerst die letzteren in der Weise auswaschen, dass man das Blut mit 10—20 Vol. Kochsalzlösung von 1—2 p. c. verdünnt, und dann das Gemenge zentrifugiert oder bei niedriger Temperatur stehen lässt. Dieses Verfahren wird einige Male wiederholt, bis die Blutkörperchen vom Serum befreit worden sind. Die so gereinigten Blutkörperchen werden nach Wooldridge mit dem 5—6fachen Volumen Wasser gemischt und dann ein wenig Äther zugesetzt, bis anscheinend vollständige Lösung eingetreten ist. Die Leukozyten setzen sich allmählich zum Boden, was durch Zentrifugieren beschleunigt werden kann, und die von ihnen getrennte Flüssigkeit wird dann sehr vorsichtig mit einer einprozentigen Lösung von $KHSO_4$ versetzt, bis sie etwa so dickflüssig wie das ursprüngliche Blut wird. Die ausgeschiedenen Stromata werden auf Filtrum gesammelt und rasch ausgewaschen.

Pascucci[1]) versetzt dagegen den Blutkörperchenbrei mit 15—20 Vol. einer $^1/_5$-gesättigten Ammoniumsulfatlösung, lässt die Blutscheiben sich absetzen, hebert die Flüssigkeit ab, zentrifugiert anhaltend, lässt den Bodensatz — auf flachen Porzellantassen ausgebreitet — bei Zimmertemperatur rasch eintrocknen und wäscht dann mit Wasser bis der Blutfarbstoff und die übrigen löslichen Stoffe ausgelöst worden sind.

Stromabestandteile.

Als Bestandteile des Stromas fand Wooldridge Lezithin, Cholesterin, Nukleoalbumin und ein Globulin, welches von Halliburton als Zellglobulin bezeichnet wurde und nach ihm ein Nukleoproteid ist. Sonst konnten aber von Halliburton und Friend keine Nukleinsubstanzen, ebensowenig wie Serumalbumin und Albumosen, nachgewiesen werden. Nach Pascucci bestehen die Stromata (aus Pferdeblut) zu $^1/_3$ aus Cholesterin und Lezithin (neben ein wenig Zerebrosid) und zu $^2/_3$ aus Proteinsubstanzen und Mineralstoffen. Die kernhaltigen roten Blutkörperchen der Vögel enthalten nach Plosz und Hoppe-Seyler[2]) einen in Kochsalzlösung von 10 p. c. zu einer schleimigen Masse aufquellenden Eiweisskörper (Nukleoproteid?), welcher der in den lymphoiden Zellen vorkommenden hyalinen Substanz (hyaline Substanz von Rovida) nahe verwandt zu sein scheint. In der mit Alkohol erschöpften Kernmasse der Hühnerblutkörperchen fand Ackermann 3,93 p. c. Phosphor und 17,2 p. c. Stickstoff, aus welchen Werten er einen Gehalt von 42,10 p. c. Nukleinsäure und 57,82 p. c. Histon berechnete. Piettre und Vila[3]) fanden in der Stromasubstanz — als aschefrei berechnet — 0,3 p. c. Phosphor beim Pferde und 2,3—2,6 p. c. bei Vögeln (Ente und Huhn). Den Gehalt an Stickstoff fanden sie gleich 11,7, bezw. 13,21 p. c. bei Pferd und Hund. Die kernfreien, roten Blutkörperchen sind im allgemeinen sehr arm an

[1]) Hofmeisters Beiträge **6**.

[2]) Wooldridge, Arch. f. (Anat. u.) Physiol. 1881, S. 387; Halliburton u. Friend, Journ. of Physiol. **10**; Halliburton ebenda **18**; Plósz, Hoppe-Seyler, Med. chem. Unters. S. 510.

[3]) Ackermann, Zeitschr. f. physiol. Chem. **43**; Piettre u. Vila, Compt. Rend. **143**.

Eiweiss und reich an Hämoglobin; die kernhaltigen sind reicher an Eiweiss und ärmer an Hämoglobin als die kernfreien. Zu den Bestandteilen des Stromas gehören wahrscheinlich mehrere Enzyme, darunter auch die von Abderhalden und Mitarbeitern[1]) studierten peptolytischen Enzyme. Inwieweit die im Blute gefundenen Enzyme der Blutflüssigkeit oder den verschiedenen Arten von Formelementen angehören, ist jedoch sonst in vielen Fällen schwer zu entscheiden.

Gallertartige, dem Aussehen nach fibrinähnliche Eiweissstoffe können unter Umständen aus den roten Blutkörperchen erhalten werden. Derartige, fibrinähnliche Massen hat man beobachtet nach Gefrierenlassen und Wiederauftauen des Blutkörperchensedimentes, nach starken Entladungen einer Leydenerflasche durch das Blut, beim Auflösen der Blutkörperchen einer Tierart in dem Serum einer anderen (Landois „Stromafibrin"), d. h. also bei der sog. Hämagglutination, bei welcher eine Verklumpfung der roten Blutkörperchen zu Haufen geschieht. Diese Agglutination kann durch Stoffe ähnlicher Art wie die Hämolysine und also durch sowohl normale wie auf immunisatorischem Wege erzeugte Serumbestandteile zustande gebracht werden. Dass es hier um eine auf Kosten des Stromas stattfindende Fibrinbildung sich handeln würde, ist weder bewiesen, noch wahrscheinlich. Nur für die roten Blutkörperchen des Froschblutes scheint ein Gehalt an Fibrinogen nachgewiesen zu sein (Alex. Schmidt und Semmer)[2]).

Hämagglutination.

In naher Beziehung zu dem anatomischen und chemischen Bau der Erythrozyten steht die für den Stoffwechsel im Blute wichtige Frage von der Permeabilität derselben, d. h. von ihrer Aufnahmefähigkeit für verschiedenartige Stoffe. Diese Frage, wie auch die von der Permeabilität der Blutkörperchen für Anionen unter dem Einflusse von Kohlensäure, ist jedoch schon in einem vorigen Kapitel (2 S. 33) besprochen worden.

Permeabilität.

Die Mineralstoffe der roten Blutkörperchen sollen im Zusammenhange mit der quantitativen Zusammensetzung der letzteren abgehandelt werden.

Der in grösster Menge vorkommende Bestandteil der Blutkörperchen ist der rote Farbstoff Hämoglobin.

Blutfarbstoffe.

In den roten Blutkörperchen kommt nach Hoppe-Seylers Ansicht der Farbstoff nicht frei, sondern an eine andere Substanz gebunden vor. Der kristallisierende Farbstoff, das Hämoglobin, bezw. Oxyhämoglobin, welcher aus dem Blute isoliert werden kann, ist nach ihm als ein Spaltungsprodukt dieser Verbindung aufzufassen, welches in mehreren Hinsichten anders als die fragliche Verbindung selbst sich verhält. So ist z. B. die letztere in Wasser unlöslich und nicht kristallisierbar. Sie wirkt stark zersetzend auf Hydroperoxyd, ohne dabei

Blutfarbstoffe.

[1]) Zeitschr. f. physiol. Chem. **51**, **53** u. **55**.

[2]) Landois, Zentralbl. f. d. med. Wiss. 1874, S. 421; Schmidt, Pflügers Arch. **11**, S. 550—559.

selbst oxydiert zu werden; sie zeigt einigen chemischen Reagenzien (wie Kaliumferrizyanid) gegenüber eine grössere Resistenz als der freie Farbstoff und endlich soll sie wesentlich leichter als dieser an das Vakuum ihren locker gebundenen Sauerstoff abgeben. Zum Unterschiede von den Spaltungsprodukten, dem Hämoglobin und dem Oxyhämoglobin, nannte HOPPE-SEYLER die Blutfarbstoffverbindung der venösen Blutkörperchen Phlebin und die der arteriellen Arterin. Auch andere Forscher wie H. U. KOBERT und BOHR[1]), welch letzterer den Farbstoff in den Blutkörperchen Hämochrom nennt, sind einer ähnlichen Ansicht. Da indessen eine solche Verbindung des Blutfarbstoffes mit einem anderen Stoffe, wie z. B. dem Lezithin, wenn sie überhaupt existiert, nicht näher studiert worden ist, beziehen sich die folgenden Angaben nur auf den freien Farbstoff, das Hämoglobin.

Farbstoffe der Blutkörperchen.

Die Farbe des Blutes rührt teils von *Hämoglobin* und teils von der molekularen Verbindung desselben mit Sauerstoff, dem *Oxyhämoglobin*, her. In dem Erstickungsblute findet sich fast ausschliesslich Hämoglobin, im arteriellen Blute unverhältnismässig überwiegend Oxyhämoglobin und in dem venösen Blute ein Gemenge der genannten Farbstoffe. Blutfarbstoff findet sich ausserdem in quergestreiften wie auch in einigen glatten Muskeln und endlich auch in Lösung bei verschiedenen Evertebraten. Die Menge des Hämoglobins im Menschenblute kann zwar unter verschiedenen Verhältnissen etwas schwanken, beträgt aber im Mittel etwa 14 p. c. oder, auf 1 kg Körpergewicht berechnet, 8,5 g.

Vorkommen des Hämoglobins.

Das Hämoglobin gehört zu der Gruppe der Proteide und als nächste Spaltungsprodukte liefert es, nebst sehr kleinen Mengen von flüchtigen fetten Säuren und anderen Stoffen, hauptsächlich Eiweiss, Globin, und einen eisenhaltigen Farbstoff, Hämochromogen (gegen 4 p. c.), welches bei Gegenwart von Sauerstoff leicht zu Hämatin oxydiert wird.

Spaltungsprodukte des Hämoglobins.

Wie zuerst von SCHUNCK und MARCHLEWSKI hervorgehoben und namentlich durch die Arbeiten des letzteren bewiesen wurde, besteht eine nahe Verwandtschaft zwischen dem Chlorophyll und dem Blutfarbstoffe. Ein Derivat des ersteren, das Phylloporphyrin, steht nämlich in allen wesentlichen Hinsichten einem Derivate des Blutfarbstoffes, dem Hämatoporphyrin, äusserst nahe. Durch fortgesetzte Untersuchungen von NENCKI zusammen mit MARCHLEWSKI u. ZALESKI[2]), denen es gelang, durch Reduktion sowohl aus dem Blatt- wie aus dem Blutfarbstoffderivate Hämopyrrol darzustellen, ist dann die biologisch äusserst interessante Annahme, dass Chlorophyll und Blutfarbstoff nahe verwandte Stoffe sind, die aus derselben Muttersubstanz aufgebaut werden, sehr wahrscheinlich geworden.

Hämoglobin und Chlorophyll.

[1]) HOPPE-SEYLER, Zeitschr. f. physiol. Chem. **13**, S. 479; H. U. KOBERT, Das Wirbeltierblut in mikro-kristallogr. Hinsicht, Stuttgart 1901; BOHR, Zentralbl. f. Physiol. **17**, S. 688.

[2]) SCHUNCK u. MARCHLEWSKI, Annal. d. Chem. u. Pharm. **278**, **284**, **288**, **290**; NENCKI, Ber. d. d. chem. Gesellsch. **29**; MARCHLEWSKI u. NENCKI ebenda **34**; NENCKI u. ZALESKI ebenda; MARCHLEWSKI, Chem. Zentralbl. 1902, I. S. 1016; ZALESKI, Zeitschr. f. physiol. Chem. **37**.

Das aus verschiedenen Blutarten dargestellte Hämoglobin hat nicht ganz dieselbe Zusammensetzung, was auf das Vorkommen von verschiedenen Hämoglobinen hinzudeuten scheint. Leider stimmen jedoch nicht immer die von verschiedenen Forschern ausgeführten Analysen von Hämoglobin derselben Blutart gut untereinander, was vielleicht von der etwas abweichenden Darstellungsmethode herrühren kann. Als Beispiele von der Zusammensetzung verschiedener Hämoglobine werden folgende Analysen hier angeführt.

Zusammensetzung des Hämoglobins.

Hämoglobin von	C	H	N	S	Fe	O	
Hund	53,85	7,32	16,17	0,39	0,43	21,84	(Hoppe-Seyler)
do.	54,57	7,22	16,38	0,568	0,336	20,93	(Jacquet)
Pferd	54,87	6,97	17.31	0,650	0,470	19,73	(Kossel)
do.	51,15	6,76	17,94	0,390	0,335	23,43	(Zinoffsky)
Rind	54,66	7,25	17,70	0,447	0,400	19,543	(Hüfner)
Schwein	54,17	7,38	16,23	0,660	0,430	21,360	(Otto)
do.	54,71	7,38	17,43	0,479	0,399	19,602	(Hüfner)
Meerschweinchen .	54,12	7,36	16,78	0,580	0,480	20,680	(Hoppe-Seyler)
Eichhörnchen . . .	54,09	7,39	16,09	0,400	0,590	21,440	(do.)
Gans	54,26	7,10	16,21	0,540	0,430	20,690	(do.)
Huhn	52,47	7,19	16,45	0,857	0,335	22,500	(Jacquet).

Dass der wiederholt beobachtete Gehalt des Vogelbluthämoglobins an Phosphor (Inoko u. a.) von einer Verunreinigung herrührt, ist wahrscheinlich (Abderhalden und Medigreceanu). In dem Hämoglobin vom Pferde (Zinoffsky), Schweine und Rind (Hüfner) kommen auf je 1 Atom Eisen 2, in dem Hundehämoglobin dagegen (Jacquet) 3 Atome Schwefel. Aus den elementaranalytischen Daten wie auch aus der Menge des locker gebundenen Sauerstoffes hat Hüfner[1]) für das Hundebluthämoglobin das Molekulargewicht 14129 und die Formel $C_{636}H_{1025}N_{164}FeS_3O_{181}$ berechnet. Das Rinderhämoglobin hat nach den Bestimmungen von Hüfner und Jacquet[2]) einen Gehalt von als Mittel 0,336 p. c. Eisen, woraus das Molekulargewicht 16669 berechnet wurde. Durch Bestimmung des osmotischen Druckes von Hämoglobinlösungen haben Hüfner und E. Gansser[3]) weitere Anhaltspunkte zur Beurteilung der Grösse des Molekulargewichtes des Hämoglobins zu gewinnen versucht, und sie fanden dabei folgende ungefähre Werte, nämlich: für Pferdehämoglobin 15115 und für Rinderhämoglobin 16321. Das Hämoglobin der verschiedenen Blutarten hat nicht nur, wie oben gezeigt, eine verschiedene Zusammensetzung, sondern auch eine verschiedene Löslichkeit und Kristallform und einen verschiedenen Kristallwassergehalt, was gewöhnlich durch die Annahme, dass es mehrere verschiedene Hämoglobine gibt, erklärt wird. Diese Annahme hat in Bohr einen eifrigen Vertreter gefunden. Durch fraktionierte Kristallisation von Hunde- und Pferdeblutoxyhämoglobin ist es nämlich Bohr gelungen, Hämoglobinpräparate von

Formel und Molekulargewicht.

[1]) Hoppe-Seyler, Med. chem. Unters. S. 370; Jacquet, Zeitschr. f. physiol. Chem. **14**; Kossel ebenda **2**, S. 150; Zinoffsky ebenda **10**; Hüfner, Beitr. z. Physiol., Festschr. f. C. Ludwig 1887, S. 74—81, Journ. f. prakt. Chem. (N. F.) **22**; Otto, Zeitschr. f. physiol. Chem. **7**; Inoko ebenda **18**; Abderhalden u. Medigreceanu ebenda **59**.

[2]) Arch. f. (Anat. u.) Physiol. 1894.

[3]) Arch. f. (Anat. u.) Physiol. 1907.

ungleicher sauerstoffbindender Fähigkeit und ein wenig verschiedenem Eisengehalte darzustellen. Aus dem Pferdeblute hatte schon früher Hoppe-Seyler zwei verschiedene Formen von Hämoglobinkristallen erhalten, und aus sämtlichen diesen Beobachtungen zieht Bohr den Schluss, dass das Hämoglobin derselben Tierart ein Gemenge verschiedener Hämoglobine sei. Diesen Angaben gegenüber hat indessen Hüfner[1]) gezeigt, dass wenigstens im Rinderblute nur ein Hämoglobin vorhanden ist und dass ähnliches wahrscheinlich auch für das Blut mehrerer anderen Tiere gilt.

Oxyhämoglobin, früher auch Hämatoglobulin oder Hämatokristallin genannt, ist eine molekulare Verbindung von Hämoglobin und Sauerstoff. Auf je 1 Molekül Hämoglobin kommt, wie namentlich die Untersuchungen von Hüfner, wie von Hüfner und Gansser, gezeigt haben, 1 Mol. Sauerstoff, und die Menge locker gebundenen Sauerstoffes, welche von 1 g Hämoglobin (von Rindern) gebunden wird, ist von Hüfner[2]) zu 1,34 ccm (bei 0° C und 760 mm Hg berechnet) bestimmt worden. Oxyhämoglobin.

Nach Bohr liegt die Sache indessen anders. Er unterscheidet je nach der absorbierten Sauerstoffmenge vier verschiedene Oxyhämoglobine, nämlich α-, β-, γ- und δ-Oxyhämoglobin, welche alle dasselbe Absorptionsspektrum zeigen, von denen aber 1 g Hämoglobin resp. zirka 0,4; 0,8; 1,7 und 2,7 ccm Sauerstoff bei Zimmertemperatur und einem Sauerstoffdruck von 150 mm Quecksilber bindet. Das Oxyhämoglobin γ ist das gewöhnliche, welches nach der üblichen Darstellungsmethode erhalten wird. Als α-Oxyhämoglobin bezeichnet Bohr das durch Lufttrocknung des γ-Oxyhämoglobins erhaltene Kristallpulver. Wird dieses α-Oxyhämoglobin in Wasser gelöst, so geht es unter Erhöhung des Eisengehaltes (ohne Zersetzung?) in β-Hämoglobin über. Eine, in einer zugeschmolzenen Röhre aufbewahrte Lösung von γ-Oxyhämoglobin kann unter nicht näher bekannten Umständen in δ-Oxyhämoglobin übergehen. Nach Hüfner[3]) handelt es sich indessen hier nur um Gemengen von genuinem und teilweise zersetztem Hämoglobin. Verschiedene Oxyhämoglobine.

Die Fähigkeit des Hämoglobins, Sauerstoff aufzunehmen, scheint eine Funktion von dem Eisengehalte desselben zu sein, und wenn dieser letztere zu etwa 0,33—0,40 p. c. berechnet wird, würde also 1 Atom Eisen in dem Hämoglobin am nächsten etwa 2 Atomen = 1 Mol Sauerstoff entsprechen. Mit steigendem Sauerstoffpartiardruck, also mit einer grösseren Masse des Sauerstoffes, nimmt das in Lösung befindliche Hämoglobin mehr Sauerstoff auf, bis bei vollständiger Sättigung von je 1 Mol. Hämoglobin 1 Mol. Sauerstoff gebunden ist. Die Reaktion ist aber eine umkehrbare, nach dem Typus $1\,(Hb) + 1(O_2) \rightleftarrows 1(OHb)$, und bei vermindertem Sauerstoffdruck muss folglich eine Dissoziation unter Abgabe von Sauerstoff und Rückbildung von Hämoglobin stattfinden. Das Gleichgewicht zwischen Oxyhämoglobin, Hämoglobin und Sauerstoff wird also nach dem Massenwirkungsgesetze bestimmt, und auf Grund seiner Untersuchungen hatte Hüfner eine Formel angegeben, nach welcher man für jeden beliebigen Sauerstoffpartiardruck die Relation zwischen Oxyhämoglobin Dissoziation des Oxyhämoglobins.

[1]) Bohr, Sur les combinaisons de l'hémoglobine avec l'oxygène. Extrait du Bull. Acad. Roy. Danoise des scienc, 1890. Vergl. auch Zentralbl. f. Physiol. 4, S. 249; Hoppe-Seyler, Zeitschr. f. physiol. Chem. 2; Hüfner, Arch. f. (Anat. u.) Physiol. 1894.

[2]) Arch. f. (Anat. u.) Physiol. 1901. Supplbd.

[3]) Ebenda 1894.

(OHb) und Hämoglobin (Hb) berechnen könnte. Nach Bohr[1]) ist indessen diese Formel nicht hinreichend begründet und entspricht nicht den tatsächlichen Verhältnissen. Bohr fand, im Gegensatz zu der Voraussetzung Hüfners, dass bei derselben Sauerstoffspannung die Sauerstoffaufnahme mit der Konzentration der Hämoglobinlösung sich ändert und dass eine verdünnte Lösung mehr Sauerstoff, auf 1 g Hämoglobin berechnet, als eine konzentriertere bindet. Bohr hat dann für die Beziehungen zwischen Sauerstoffaufnahme und Sauerstoffspannung eine andere Formel aufgestellt, welche auf der Annahme basiert, dass neben der Dissoziation der Sauerstoff-Hämoglobinverbindung auch eine Dissoziation des Hämoglobins in einem eisenhaltigen und einem eisenfreien Teil stattfindet. Diese Formel, welche mit den tatsächlichen Befunden Bohrs gut stimmt, ist indessen nur für Hämoglobin und nicht für Blut gültig, indem nämlich nach Bohr der Blutfarbstoff in den Blutkörperchen (das Hämochrom) bei dem Übergange in Hämoglobin verändert wird. Auch Henri[2]) ist der Ansicht, dass die Hüfnersche Formel für die Dissoziation des Oxyhämoglobins nicht brauchbar ist.

Hämoglobin und Sauerstoffbindung.

Der native Farbstoff, das Hämochrom, bindet allerdings nach Bohr in maximo dieselbe Sauerstoffmenge wie das entsprechende Hämoglobin, wenn das letztere ohne eingreifende Mittel dargestellt worden ist; hieraus folgt aber nicht, dass die Sauerstoffbindung im Hämochrom mit der im Hämoglobin identisch sei. Nach Bohr ist dies wenigstens für niedrige Drucke durchaus nicht der Fall, denn bei niedrigen Sauerstoffspannungen wird mehr Sauerstoff von dem Blute als von einer entsprechenden Hämoglobinlösung aufgenommen. Die Kurve der Sauerstoffaufnahme liegt also in diesem Falle für die Hämoglobinlösung niedriger als für das Blut. Der Grund hierzu liegt nach Bohr darin, dass die Spannungskurve von der Bindungsweise des eisenhaltigen Teiles des Hämoglobins an den eisenfreien beeinflusst wird und dass diese Bindung infolge Änderungen in dem nicht eisenhaltigen Teile, wie durch Abspaltung von Lezithin usw., geändert wird. Die Spannungskurve des Sauerstoffes im Blute kann also nach Bohr nur durch direkte Versuche am Blute selbst und nicht durch Versuche an Hämoglobinlösungen festgestellt werden.

Sauerstoffaufnahme von Blut und Hämoglobin.

Die Klarlegung dieser Verhältnisse ist äusserst wichtig, denn die Abhängigkeit des Reaktionsverlaufes zwischen OHb, Hb und O von dem Massenwirkungsgesetze ist von der allergrössten Bedeutung für das Verständnis der Aufnahme von Sauerstoff in den Lungen und Abgabe desselben in den Geweben. Die Dissoziation des Oxyhämoglobins ermöglicht auch das vollständige Austreiben des Sauerstoffes aus einer Oxyhämoglobinlösung oder dem Blute mittelst des Vakuums oder mittelst Durchleitung von einem indifferenten Gase.

Dissoziation.

Das Oxyhämoglobin, welches allgemein als eine schwache Säure aufgefasst wird, ist nach Gamgee[3]) rechtsdrehend. Die sp. Drehung für Licht mittlerer

[1]) Bohr, Zentralbl. f. Physiol. **17**, S. 682 u. 688.

[2]) Compt. rend. soc. biol. **56**.

[3]) Hofmeisters Beiträge **4**.

Wellenlänge von C ist, was ebenfalls von Kohlenoxydhämoglobin gilt, $(a)C =$ rund $+ 10^0$. Das Hämoglobin ist ferner, ebenso wie Kohlenoxydhämoglobin (COHb) und Methämoglobin (MHb), diamagnetisch, während das eisenreiche Hämatin stark magnetisch ist (Gamgee)[1]. Bei Durchleitung von einem elektrischen Strome durch eine Oxyhämoglobinlösung wird, wie Gamgee[2]) gefunden hat, der Farbstoff erst in kolloidaler, aber noch löslicher Form unverändert an der Anode ausgeschieden und dann allmählich kolloidal an die Kathode übergeführt. Nach Gamgee ist das Hämoglobin wahrscheinlich in solcher kolloidaler Form in den Blutkörperchen enthalten. Physikalische Eigenschaften.

Das Oxyhämoglobin ist aus mehreren Blutarten in Kristallen erhalten worden. Die Kristalle sind blutrot, durchsichtig, seideglänzend und können 2—3 mm lang sein. Das Oxyhämoglobin des Eichhörnchenblutes kristallisiert in sechsseitigen Tafeln des hexagonalen Systemes, die übrigen Blutarten dagegen liefern Nadeln, Prismen, Tetraeder oder Tafeln, welche dem rhombischen Systeme angehören[3]). Der Gehalt an Kristallwasser ist in verschiedenen Oxyhämoglobinen ein verschiedener, 3—10 p. c. Bei niedriger Temperatur über Schwefelsäure vollständig getrocknet, können die Kristalle ohne Zersetzung auf 110—115° C erhitzt werden. Bei höherer Temperatur, etwas über 160° C, zersetzen sie sich, geben einen Geruch nach verbranntem Horne ab und hinterlassen nach vollständiger Verbrennung eine aus Eisenoxyd bestehende Asche. Die Oxyhämoglobinkristalle der schwer kristallisierenden Blutarten, wie Menschen-, Rinder- und Schweineblut, sind in Wasser leicht löslich. Schwerer löslich sind in folgender Ordnung die leicht kristallisierenden Oxyhämoglobine aus Pferde-, Hunde-, Eichhörnchen- und Meerschweinchenblut. In sehr verdünnter Lösung von Alkalikarbonat löst sich das Oxyhämoglobin leichter als in reinem Wasser und jene Lösung scheint etwas haltbarer zu sein. Bei Gegenwart von ein wenig zu viel Alkali wird das Oxyhämoglobin jedoch rasch zersetzt. In absolutem Alkohol können die Kristalle ohne Entfärbung unlöslich werden. Nach Nencki[4]) sollen sie dabei in eine isomere oder polymere Modifikation, von ihm Parahämoglobin genannt, übergehen. In Äther, Chloroform, Benzol und Schwefelkohlenstoff ist das Oxyhämoglobin unlöslich. Oxyhämoglobinkristalle. Löslichkeit.

Eine Lösung von Oxyhämoglobin in Wasser wird von vielen Metallsalzen, nicht aber von Bleizucker oder Bleiessig gefällt. Beim Erwärmen der wässerigen Lösung zersetzt sich das Oxyhämoglobin bei gegen 70° C. und bei hinreichend starkem Erhitzen spalten sich hauptsächlich Eiweiss und Hämatin ab. Ebenso

[1]) Proc. Roy. Soc. **68**.

[2]) Ebenda **70**.

[3]) Die Beobachtung von Uhlik (Pflügers Arch. **104**), dass das Pferdebluthämoglobin auch in hexagonalen, sechsseitigen Tafeln kristallisieren kann, scheint nicht auf Oxyhämoglobin, sondern auf Hämoglobin sich zu beziehen.

[4]) Nencki u. Sieber, Ber. d. d. chem. Gesellsch. **18**. Nach Krüger (vergl. Bioch. Zentralbl. I. S. 40 u. 463) soll das Hämoglobin sowohl durch Alkohol wie durch Chloroform etwas verändert werden.

wird es leicht von Säuren, Alkalien und mehreren Metallsalzen zersetzt. Es gibt auch mit mehreren Eiweissreagenzien die gewöhnlichen Eiweissreaktionen, wobei erst eine Zersetzung mit Abspaltung von Eiweiss stattfindet. Das Oxyhämoglobin wirkt ebensowenig wie die anderen Blutfarbstoffe direkt oxydierend auf Guajaktinktur. Dagegen hat es, wie alle eisenhaltigen Blutfarbstoffe, die Fähigkeit als Katalysator („Ozonüberträger") bei gleichzeitiger Anwesenheit von peroxydhaltigen Reagenzien, wie Terpentinöl, Guajaktinktur zu bläuen.

Verhalten zu Reagenzien.

Eine genügend verdünnte Lösung von Oxyhämoglobin, bezw. von arteriellem Blut zeigt in dem Spektrum zwei Absorptionsstreifen zwischen den Frauenhoferschen Linien D und E (Spektraltafel 1). Der eine Streifen α, welcher weniger breit, aber dunkler und schärfer ist, liegt an der Linie D, der zweite, breitere aber weniger scharf begrenzte und weniger dunkle Streifen β liegt bei E. Die Mitte des ersten Streifens entspricht einer Wellenlänge $\lambda = 579$, die des zweiten $\lambda = 542$. Bei Verdünnung verschwindet erst der Streifen β. Bei zunehmender Konzentration der Lösung werden die zwei Streifen breiter, der Zwischenraum zwischen ihnen wird kleiner oder schwindet ganz, und gleichzeitig werden die blauen und violetten Teile des Spektrums mehr verdunkelt. Ausser diesen zwei Streifen kann man auch mit Hilfe besonderer Vorrichtungen (L. Lewin, A. Miethe und E. Stenger) den von Gamgee beschriebenen Streifen an der Ultraviolettgrenze beobachten. Dieser Violettstreifen, $\lambda = 415$, ist besonders für den Nachweis sehr kleiner Blutmengen von Bedeutung. Während die zwei Oxyhämoglobinstreifen bei einer Verdünnung 1 : 14700 noch nachweisbar sind, kann man nämlich nach Lewin, Miethe und Stenger[1]) den Violettstreifen in der Verdünnung 1 : 40000 nachweisen.

Spektrum des Oxyhämoglobins.

Die Beobachtung von Piettre und Vila, dass sogen. lackfarbiges Blut und Oxyhämoglobinlösungen in dickeren Schichten ausser den gewöhnlichen zwei Streifen auch einen dritten in Rot ($\lambda = 634$) zeigen können, beruht allem Anscheine nach, wie auch Ville u. Derrien behaupten, auf einer teilweisen Bildung von Methämoglobin, welches übrigens nach H. Aron[2]) in allem Blut präformiert vorkommen soll.

Zur Darstellung der Oxyhämoglobinkristalle ist eine grosse Zahl von verschiedenen Verfahrungsweisen angegeben worden, welche indessen in den Hauptzügen mit dem folgenden, von Hoppe-Seyler angegebenen Verfahren übereinstimmen. Die gewaschenen Blutkörperchen (am besten aus Hunde- oder Pferdeblut), werden mit 2 Vol. Wasser ausgerührt und dann mit Äther geschüttelt. Nach Abgiessen des Äthers und Verdunstenlassen des von der dunkel lackfarbigen Blutlösung zurückgehaltenen Äthers in offenen Schalen an der Luft kühlt man die filtrierte Blutlösung auf 0° C ab, setzt $^1/_4$ Vol. ebenfalls abgekühlten Alkohols unter Umrühren zu und lässt einige Tage bei —5° bis —10° C stehen. Die abgeschiedenen Kristalle können durch Auflösung in Wasser von etwa 35° C, Abkühlen und Zusatz von abgekühltem Alkohol, wie oben, wiederholt umkristallisiert werden. Zuletzt werden sie mit abgekühltem

Darstellung.

[1]) Gamgee, Zeitschr. f. Biol. **34**; Lewin, Miethe und Stenger, Pflügers Arch. **118**; Lewin u. Miethe ebenda **121**.

[2]) Piettre u. Vila, Compt. Rend. **140**; Ville u. Derrien ebenda **140**; Aron, Bioch. Zeitschr. **3**.

alkoholhaltigem Wasser (1/4 Vol. Alkohol) gewaschen und im Vakuum bei 0° C oder einer niedrigeren Temperatur getrocknet[1]).

Zur Darstellung von Oxyhämoglobinkristallen im kleinen aus leicht kristallisierenden Blutarten ist es oft genügend, ein Tröpfchen Blut auf dem Objektglase mit ein wenig Wasser anzurühren und das Gemenge dermassen eintrocknen zu lassen, dass der Tropfen von einem eingetrockneten Ringe umgeben ist. Nach dem Auflegen des Deckgläschens treten dann allmählich, von dem getrockneten Ringe ausgehend, Kristalle auf. Noch sicherer kommt man zum Ziele, wenn man ein wenig, mit etwas Wasser vermischtes Blut in einem Reagenzglase mit Äther schüttelt und dann einen Tropfen der unteren dunkelgefärbten Flüssigkeit wie oben auf dem Objektglase behandelt. Darstellung der Oxyhämoglobinkristalle.

Hämoglobin, auch reduziertes Hämoglobin oder pourple Cruorin (Stokes)[2]) genannt, kommt nur in sehr geringer Menge in dem arteriellen, in grösserer Menge in dem venösen Blute und als überwiegender Blutfarbstoff in dem Erstickungsblute vor. Hämoglobin.

Das Hämoglobin ist viel leichter löslich als das Oxyhämoglobin und es kann deshalb nur schwierig in Kristallen erhalten werden. Diese Kristalle sind in der Regel den entsprechenden Oxyhämoglobinkristallen isomorph, sind aber dunkler, haben einen Stich ins Bläuliche oder Purpur und sind bedeutend stärker pleochromatisch. Das Hämoglobin aus Pferdeblut hat Uhlik[3]) auch in hexagonalen, sechsseitigen Tafeln erhalten. Die Lösung in Wasser ist, einer Oxyhämoglobinlösung von derselben Konzentration gegenüber, dunkler, mehr violett oder purpurfarbig. Sie absorbiert weniger stark die blauen und violetten Lichtstrahlen im Spektrum, absorbiert aber stärker das Licht in den zwischen C und D gelegenen Teilen desselben. Bei passender Verdünnung zeigt die Lösung im Spektrum einen einzigen, breiten, nicht scharf begrenzten Streifen zwischen D und E, dessen dunkelste Stelle der Wellenlänge $\lambda = 559$ entspricht (Spektraltafel 2). Dieser Streifen liegt jedoch nicht mitten zwischen D und E, sondern ist nach dem roten Teile des Spektrums etwas über die Linie D verschoben. Auch dieser Farbstoff gibt einen Streifen nach der Ultraviolettseite, $\lambda = 429$. Eine Hämoglobinlösung nimmt begierig Sauerstoff aus der Luft auf und geht in eine Oxyhämoglobinlösung über. Farbe und Spektrum des Hämoglobins.

Eine Lösung von Oxyhämoglobin kann leicht durch Anwendung von dem Vakuum, durch Hindurchleiten von einem indifferenten Gase oder durch Zusatz von einer reduzierenden Substanz, z. B. einer ammoniakalischen Ferrotartratlösung (die Stokes sche Reduktionsflüssigkeit), in eine Lösung mit dem Spektrum des Hämoglobins übergeführt werden. Wird eine Oxyhämoglobinlösung oder arterielles Blut in einem zugeschmolzenen Glasrohre aufbewahrt, so findet auch allmählich eine Sauerstoffzehrung und Reduktion des Oxyhämoglobins zu Hämo- Darstellung des Hämoglobins.

[1]) Bezüglich der Darstellung des Oxyhämoglobins vergl. man ferner: Hoppe-Seyler-Thierfelders Handb. 8. Aufl.; die in der Fussnote 1, S. 266 zitierten Arbeiten und Schuurmanns-Stekhoven, Zeitschr. f. physiol. Chem. **33**, S. 296; vergl. auch Bohr, Skand. Arch. f. Physiol. **3**.

[2]) Zit. nach Zentralbl. f. d. med. Wiss. **3**, S. 230.

[3]) Pflügers Arch. **104**.

globin statt. Hat die Lösung eine genügende Konzentration, so kann dabei, bei niedriger Temperatur, eine Kristallisation von dem Hämoglobin in dem Rohre stattfinden (Hüfner)[1]).

Pseudohämoglobin.

Pseudohämoglobin. Ludwig und Siegfried[2]) haben die Beobachtung gemacht, dass Blut, welches mit Hydrosulfit bis zum vollständigen Verschwinden des Oxyhämoglobinspektrums und Auftreten eines reinen Hämoglobinspektrums reduziert worden, noch reichliche Mengen Sauerstoff an das Vakuum abgibt. In derselben Weise verhält sich auch Blut, welches mittelst Durchleitens von einem Wasserstoffstrome zum Verschwinden des Oxyhämoglobinspektrums reduziert worden ist. Es gibt also angeblich eine lockere Verbindung zwischen Hämoglobin und Sauerstoff, welche das Spektrum des Hämoglobins zeigt, und diese Verbindung haben Ludwig und Siegfried Pseudohämoglobin genannt. Das Pseudohämoglobin betrachten die Verff. als eine Zwischenstufe zwischen dem Hämoglobin und dem Oxyhämoglobin bei der Reduktion des letzteren. Das Vorkommen eines Pseudohämoglobins scheint jedoch nicht bewiesen zu sein[3]).

Methämoglobin.

Methämoglobin nennt man einen Farbstoff, welcher leicht aus dem Oxyhämoglobin entsteht, und welchen man dementsprechend in bluthaltigen Transsudaten und Zystenflüssigkeiten, im Harne bei Hämaturie oder Hämoglobinurie, wie auch im Harne und Blute bei Vergiftungen mit Kaliumchlorat, Amylnitrit oder Alkalinitrit und mehreren anderen Stoffen gefunden hat.

Entstehung des Methämoglobins.

Das Methämoglobin enthält keinen Sauerstoff in molekularer oder dissoziabler Bindung, aber dennoch scheint der Sauerstoff für die Entstehung des Methämoglobins insoferne von Bedeutung zu sein, als das Methämoglobin zwar aus Oxyhämoglobin, nicht aber aus Hämoglobin bei Abwesenheit von Sauerstoff oder oxydierenden Agenzien entsteht. Wird arterielles Blut in ein Rohr eingeschmolzen, so verbraucht es allmählich seinen Sauerstoff, es wird venös und bei dieser Sauerstoffzehrung wird ein wenig Methämoglobin gebildet. Dasselbe findet bei Zusatz von sehr wenig Säure zu dem Blute statt. Bei der spontanen Zersetzung des Blutes wird etwas Methämoglobin gebildet und bei Einwirkung von Ozon, Kaliumpermanganat, Ferrizyankalium, Chloraten, Nitriten, Nitrobenzol, Pyrogallol, Brenzkatechin, Azetanilid und vielen anderen Stoffen auf das Blut findet ebenfalls eine reichliche Methämoglobinbildung statt.

Methämoglobinbildung und Sauerstoff.

Nach den Untersuchungen von Hüfner, Külz und Otto[4]) soll das Methämoglobin dieselbe Menge Sauerstoff wie das Oxyhämoglobin, aber fester gebunden, enthalten. Bei der Einwirkung von Ferrizyankalium oder Kaliumpermanganat auf Oxyhämoglobin wird, wie man annimmt, in erster Linie 1 Mol. Sauerstoff, d. h. also die ganze Menge des locker gebundenen Sauerstoffes, abgespalten und bei der dann folgenden Methämoglobinbildung werden entweder zwei Sauerstoffatome (Haldane) oder zwei Hydroxylgruppen gebunden (Hüfner, v. Zeynek)[5]). Von reduzierenden Stoffen wird eine Methämoglobinlösung zu Hämoglobin reduziert. Nach Jäderholm und Saarbach soll hierbei als

[1]) Zeitschr. f. physiol. Chem. **4**. Vergl. auch Uhlik l. c.

[2]) Arch. f. (Anat. u.) Physiol. 1890, S. 185. Vergl. auch Ivo Novi, Pflügers Arch. **56**.

[3]) Vergl. Hüfner, Arch. f. (Anat. u.) Physiol. 1894, S. 140.

[4]) Vergl. Otto, Zeitschr. f. physiol. Chem. **7**.

[5]) Haldane, Journ. of Physiol. **22**; v. Zeynek, Arch. f. (Anat. u.) Physiol. 1899; Hüfner ebenda.

Zwischenstufe Oxyhämoglobin entstehen, was indessen schwerverständlich ist und auch von anderen (Hoppe-Seyler und Araki)[1]) bestritten wurde.

Die Menge des von 1 g Methämoglobin aufgenommenen Stickoxydes beträgt nach Hüfner und Reinbold[2]) 2,685 ccm.

Das Methämoglobin kristallisiert, was zuerst von Hüfner und Otto gezeigt wurde, in braunroten Nadeln, Prismen oder sechsseitigen Tafeln. Es löst sich leicht in Wasser; die Lösung ist braun gefärbt und wird durch Alkalizusatz schön rot. Die Lösung der reinen Substanz wird nicht von Bleiessig allein, wohl aber von Bleiessig und Ammoniak gefällt. Das Absorptionsspektrum einer wässerigen oder angesäuerten Lösung von Methämoglobin ähnelt nach Jäderholm und Bertin-Sans sehr demjenigen des Hämatins in saurer Lösung, unterscheidet sich aber leicht von diesem dadurch, dass es bei Zusatz von wenig Alkali und einer reduzierenden Substanz in das Spektrum des reduzierten Hämoglobins übergeht, während eine Hämatinlösung unter denselben Umständen das Absorptionsspektrum einer alkalischen Hämochromogenlösung (s. unten) gibt. Nach anderen Forschern, Araki und Dittrich, zeigt indessen eine neutrale oder schwach saure Methämoglobinlösung nur einen charakteristischen Streifen a zwischen C und D, dessen Mitte etwa $\lambda = 634$ entspricht. Die zwei Streifen zwischen D und E sollen nur bei Verunreinigung mit Oxyhämoglobin zu sehen sein (Menzies, Lewin, Miethe und Stenger)[3]). In schwach alkalischer Lösung zeigt das Methämoglobin zwei Absorptionsstreifen, welche den zwei Oxyhämoglobinstreifen ähnlich sind, von diesen aber dadurch sich unterscheiden, dass der Streifen β stärker als a ist. Neben dem Streifen a und mit ihm wie durch einen Schatten verbunden liegt ein dritter, schwacher Streifen zwischen C und D, nahe bei D (Spektraltafel 4).

Methämoglobin.

Spektrum des Methämoglobins.

Die Angaben über die Einwirkung von Fluornatrium auf Hämoglobin und Methämoglobin sind etwas streitig[4]).

Methämoglobin erhält man leicht in Kristallen, wenn eine konzentrierte Lösung von Oxyhämoglobin mit nur so viel einer konzentrierten Ferrizyankaliumlösung versetzt wird, dass die Mischung porterbraun wird. Nach dem Abkühlen auf 0^0 C setzt man $^1/_4$ Vol. abgekühlten Alkohols zu und lässt einige Tage kalt stehen. Die Kristalle kann man leicht aus Wasser durch Zusatz von Alkohol umkristallisieren und reinigen.

Darstellung des Methämoglobins.

Zyanmethämoglobin. (Zyanhämoglobin) ist nach Haldane[5]) identisch mit dem Photomethämoglobin (Bock), welches durch Einwirkung von Sonnenlicht auf ferri-

[1]) Jäderholm, Zeitschr. f. Biol. **16**; Saarbach, Pflügers Arch. **28**; Araki, Zeitschr. f. physiol. Chem. **14**.

[2]) Arch. f. (Anat. u.) Physiol. 1904 Suppl.

[3]) Jäderholm l. c.; Bertin-Sans, Compt. Rend. **106**; Dittrich, Arch. f. exp. Path. u. Pharm. **29**; Menzies, Journ. of Physiol. **17**; Lewin u. Mitarbeiter Fussnote 1, S. 270. Wichtige Literaturangaben über Methämoglobin findet man bei Otto, Pflügers Arch. **31**.

[4]) Pietre u. Vila, Compt. Rend. **140**; Ville u. Derrien ebenda **140**.

[5]) Haldane, Journ. of Physiol. **25**; Bock, Skand. Arch. f. Physiol. **6**; Kobert, Pflügers Arch. **82**; v. Zeynek, Zeitschr. f. physiol. Chem. **33**. Vergl. auch O. Leers, Bioch. Zeitschr. **12**.

zyankaliumhaltiges Methämoglobin entsteht. Es ist zuerst von R. KOBERT genauer beschrieben und von v. ZEYNEK[1]) kristallisiert erhalten worden. Es entsteht sofort in der Kälte bei Einwirkung von Zyanwasserstofflösung auf Methämoglobin, dagegen bei Einwirkung auf Oxyhämoglobin erst bei Körpertemperatur. Die neutralen oder schwach alkalischen Lösungen zeigen ein Spektrum, welches demjenigen des Hämoglobins sehr ähnlich ist. Die Frage, ob es ein besonderes Zyanmethämoglobin gibt, ist jedoch strittig.

Zyanmethämoglobin.

Azidhämoglobin ist ein aus Blutfarbstoff durch Einwirkung sehr schwacher Säuren entstehender Farbstoff, welcher nach HARNACK[2]) nicht, wie man früher annahm, mit dem Methämoglobin identisch ist.

Kohlenoxydhämoglobin[3]) nennt man eine molekulare Verbindung zwischen 1 Mol. Hämoglobin und 1 Mol. CO, die nach HÜFNER[4]) auf je 1 g Hämoglobin 1,34 ccm Kohlenoxyd (auf 0^0 und 760 mm Hg reduziert) enthält. Diese Verbindung ist fester als die Sauerstoffverbindung des Hämoglobins. Der Sauerstoff wird infolge hiervon leicht aus dem Oxyhämoglobin durch Kohlenoxyd verdrängt, und hierdurch erklärt sich die giftige Wirkung des Kohlenoxydes, welches also durch Austreiben des Blutsauerstoffes tötet. Über die Verteilung des Blutfarbstoffes zwischen Kohlenoxyd und Sauerstoff bei verschiedenen Partiardrücken der beiden Gase in der Luft liegen wichtige Untersuchungen von HÜFNER[5]), deren Resultate auch tabellarisch zusammengestellt sind, vor.

Kohlenoxydhämoglobin.

Durch das Vakuum wie durch anhaltendes Durchleiten von einem indifferenten Gase oder von Sauerstoff oder Stickoxydgas kann das Kohlenoxyd ausgetrieben werden, und es werden in diesen Fällen bezw. Hämoglobin, Oxyhämoglobin oder Stickoxydhämoglobin gebildet. Durch Ferrizyankalium wird das Kohlenoxyd ausgetrieben und es entsteht Methämoglobin (HALDANE)[6]).

Verhalten zu Gasen.

Das Kohlenoxydhämoglobin entsteht beim Sättigen von Blut oder einer Hämoglobinlösung mit Kohlenoxyd, und es kann nach demselben Prinzipe wie das Oxyhämoglobin in Kristallen gewonnen werden. Diese Kristalle sind den Oxyhämoglobinkristallen isomorph, sind aber schwerer löslich, beständiger und mehr ins Blaurot gefärbt. Für den Nachweis des Kohlenoxydhämoglobins ist dessen Absorptionsspektrum von grosser Bedeutung, Dieses Spektrum zeigt zwei Streifen, welche denjenigen des Oxyhämoglobins sehr ähnlich, aber etwas mehr nach dem violetten Teile des Spektrums verschoben sind. Die Mitte des ersteren entspricht $\lambda = 570$, die des sweiten $\lambda = 542$ (LEWIN, MIETHE und STENGER). Diese Streifen verändern sich nicht mehr merkbar durch Zusatz

Eigenschaften und Absorptionsspektrum.

---

[1]) HALDANE, Journ. of Physiol. **25**; BOCK, Skand. Arch. f. Physiol. **6**; KOBERT, PFLÜGERS Arch. **82**; v. ZEYNEK, Zeitschr. f. physiol. Chem. **33**. Vergl. auch O. LEERS, Bioch. Zeitschr. **12**.

[2]) Zeitschr. f. physiol. Chem. **26**.

[3]) Hinsichtlich des Kohlenoxydhämoglobins vergl. man besonders: HOPPE-SEYLER, Med. chem. Unters., S. 201. Zentralbl. f. d. med. Wiss. 1864 u. 1865 und Zeitschr. f. physiol. Chem. **1** u. **13**.

[4]) Arch. f. (Anat. u.) Physiol. 1894. Über die Dissoziationskonstante des Kohlenoxydhämoglobins ebenda 1895. Über widersprechende Angaben von SAINT-MARTIN u. a. und deren Widerlegung siehe man HÜFNER, Arch. f. (Anat. u.) Physiol. 1903.

[5]) Arch. f. exp. Path. u. Pharm. **48**.

[6]) Journ. of Physiol. **22**.

von reduzierenden Stoffen, was ein wichtiger Unterschied von dem Oxyhämoglobin ist. Enthält das Blut gleichzeitig Oxyhämoglobin und Kohlenoxydhämoglobin, so erhält man nach Zusatz von reduzierender Substanz (ammoniakalischer Ferrotartratlösung) ein von Hämoglobin und Kohlenoxydhämoglobin herrührendes, gemischtes Spektrum. Das Kohlenoxydhämoglobin zeigt auch einen Violettstreifen $\lambda = 416$.

Zum gerichtlich-chemischen Nachweise von Kohlenoxydhämoglobin ist eine Menge von Proben vorgeschlagen worden. Eine solche, ebenso einfache wie bewährte Probe ist die Hoppe-Seylersche Natronprobe. Das Blut wird mit dem doppelten Volumen Natronlauge von 1,3 spezifischem Gewicht versetzt. Gewöhnliches Blut wandelt sich dabei in eine schmutzig braune Masse um, welche, auf einen Porzellanteller aufgestrichen, braun mit einem Stiche ins Grünliche ist. Kohlenoxydblut gibt dagegen unter ähnlichen Verhältnissen eine schön rote Masse, welche, auf Porzellan aufgestrichen, eine schöne rote Farbe zeigt. Mehrere Modifikationen dieser Probe sind vorgeschlagen worden. Ein anderes, sehr gutes Reagenz ist Gerbsäure, welche mit verdünntem normalem Blut einen braungrauen, mit Kohlenoxydblut dagegen einen hell karmoisinroten Niederschlag gibt[1]). Hoppe-Seylers Natronprobe.

Wie es nach Bohr mehrere Oxyhämoglobine gibt, so soll es auch nach ihm und Bock[2]) mehrere Kohlenoxydhämoglobine von verschiedenem Kohlenoxydgehalt geben. Wie das Hämoglobin nach Bohr und Torup (vergl. unten) gleichzeitig Sauerstoff und Kohlensäure binden kann, so soll es nach Bock Kohlenoxyd und Kohlensäure gleichzeitig und unabhängig voneinander binden können.

Kohlenoxydmethämoglobin soll nach Weyl und v. Anrep bei der Einwirkung von Kaliumpermanganat auf Kohlenoxydhämoglobin entstehen, was indessen von Bertin-Sans und Moitessier[3]) entschieden bestritten wird. **Schwefelmethämoglobin** wurde von Hoppe-Seyler ein Farbstoff genannt, welcher bei Einwirkung von Schwefelwasserstoff auf Oxyhämoglobin entsteht und welcher nunmehr allgemein Sulfhämoglobin genannt wird. Die Lösung hat eine grünlich rote, schmutzige Farbe und zeigt zwei Absorptionsstreifen zwischen *C* und *D*. Dieser Farbstoff soll die grünliche Farbe auf der Oberfläche faulenden Fleisches bedingen. Etwas anders liegen nach Harnack[4]) die Verhältnisse, wenn man Schwefelwasserstoff durch sauerstofffreie Lösungen von Hämoglobin leitet. Das hierbei gebildete Sulfhämoglobin zeigt einen Streifen im Rot zwischen *C* und *D*. Nach Clarke und Hurtley soll der Bildung des Sulfhämoglobins stets eine Reduktion zu Hämoglobin vorangehen. Kohlenoxyd- und Schwefel-Methämoglobin.

Kohlensäurehämoglobin, Karbohämoglobin. Auch mit Kohlensäure geht das Hämoglobin nach Bohr und Torup[5]) molekulare Verbindungen ein, deren Spektra demjenigen des Hämoglobins ähnlich sind. Nach Bohr gibt es drei verschiedene Karbohämoglobine, nämlich α-, β- und γ-Karbohämoglobin, von denen je 1 g bei + 18° C und 60 mm Hg-Druck bezw. 1,5, 3 und 6 ccm

[1]) Bezüglich dieser Probe (von Kunkel) und anderer solchen wird auf die Arbeit von Kostin (Pflügers Arch. **84**), wo man ein sehr reichhaltiges Literaturverzeichnis findet, hingewiesen. Vergl. auch A. de Domenicis, Chem. Zentralbl. 1908 Bd. **2**, S. 66.

[2]) Zentralbl. f. Physiol **8** und Malys Jahresb. **25**.

[3]) v. Anrep, Arch. f. (Anat. u.) Physiol. 1880; Sans u. Moitessier, Compt. Rend. **113**.

[4]) Hoppe-Seyler, Med. chem. Unters., S. 151. Vergl. Araki, Zeitschr. f. physiol. Chem. **14**; Harnack l. c.; Clarke u. Hurtley, Journ. of Physiol. **36**.

[5]) Bohr, Extrait du Bull. de l'Acad. Danoise 1890. Zentralbl. f. Physiol. 4 u. **17**; Torup, Malys Jahresb. **17**.

CO_2 (bei 0^0 und 760 mm gemessen) binden soll. Wird eine Hämoglobinlösung mit einer Mischung von Sauerstoff und Kohlensäure geschüttelt, so nimmt nach Bohr das Hämoglobin in lockerer Verbindung sowohl Sauerstoff als Kohlensäure auf, unabhängig voneinander, als ob jedes Gas für sich allein da wäre.

Kohlensäurehämoglobin.

Bohr glaubt deshalb, dass die beiden Gase an verschiedene Teile des Hämoglobins, nämlich der Sauerstoff an den Farbstoffkern und die Kohlensäure an den Eiweisskomponenten, gebunden sind. Bohr hat auch eine Gleichgewichtsformel für die Kohlensäureabsorption des Hämoglobins bei verschiedenen Kohlensäurespannungen angegeben, und die nach der Formel berechneten Werte stimmen sehr gut mit den direkt gefundenen überein. Zu beachten ist jedoch, dass nach Torup das Hämoglobin, wenigstens zum Teil, leicht unter Abscheidung von etwas Eiweiss durch Kohlensäure zersetzt werden kann.

Stickoxydhämoglobin ist eine ebenfalls kristallisierende molekulare Verbindung, welche noch fester als das Kohlenoxydhämoglobin ist. Die Lösung zeigt zwei Absorptionsstreifen, welche weniger scharf und mehr blass als die Kohlenoxydhämoglobinstreifen sind, wie diese aber durch Zusatz von reduzierenden Stoffen nicht verschwinden. Das Hämoglobin geht auch mit Azetylen eine molekulare Verbindung ein.

Stickoxydhämoglobin.

Hämorhodin hat Lehmann einen in Alkohol und Äther löslichen, schön roten Farbstoff genannt, welcher aus Fleisch und Fleischwaren mit siedendem Alkohol extrahierbar ist, und, wie es scheint, durch Einwirkung sehr kleiner Nitritmengen entsteht. Bei mit Phenylhydrazin vergifteten Tieren isolierte Lewin[1]) aus dem Blute einen Farbstoff, den er Hämoverdin genannt hat. Durch Erhitzen einer mit Alkohol gemischten und mit etwas Kalilauge versetzten Blutfarbstofflösung auf 60^0 kann man nach v. Klaveren einen Farbstoff, von ihm Kathämoglobin, von Arnold[2]) aber, welcher als erster ihn erhielt, neutrales Hämatin genannt, erhalten, welcher unter Abspaltung eines eisenhaltigen Komplexes entsteht. Dieser Farbstoff enthält noch Eiweiss, ist aber ärmer an Eisen als Hämoglobin oder Methämoglobin und stellt gewissermassen ein Zwischenglied bei dem Übergange des letzteren in Hämatin dar.

Denaturierte Blutfarbstoffe.

Zersetzungsprodukte der Blutfarbstoffe. Als Hauptprodukte liefert das Hämoglobin, wie oben gesagt, bei seiner Zersetzung Eiweiss, welches man Globin genannt hat (Preyer, Schulz), und eisenhaltigen Farbstoff. Nach Lawrow entstehen hierbei 94,09 p. c. Eiweiss, 4,47 p. c. Hämatin und 1,44 p. c. andere Stoffe. Das Globin, welches von Schulz[3]) isoliert und näher untersucht wurde, zeichnet sich den meisten anderen Eiweissstoffen gegenüber durch einen hohen Kohlenstoffgehalt, 54,97 p. c. bei 16,89 p. c. Stickstoff, aus. Es ist unlöslich in Wasser, aber äusserst leicht löslich in etwas Säure oder Alkali. In Ammoniak wird es bei Gegenwart von Chlorammonium nicht gelöst. Salpetersäure fällt es in der Kälte, nicht aber in der Wärme. Es kann durch Erhitzen koaguliert werden, das Koagulum ist aber leicht löslich in Säuren. Hauptsächlich auf Grund dieser Reaktionen wird es von Schulz als ein Histon betrachtet.

Zersetzungsprodukte der Blutfarbstoffe.

[1]) K. B. Lehmann, Sitz.-Ber. d. phys.-med. Gesellsch. Würzburg 1899; Lewin, Compt. Rend. **133**.

[2]) v. Klaveren, Zeitschr. f. physiol. Chem. **33**; Arnold ebenda **29**.

[3]) Lawrow ebenda **26**; Schulz ebenda **24**; Preyer, Die Blutkristalle. Jena 1871.

Bei hydrolytischer Spaltung liefert das Globin (aus Pferdeblut) nach Abderhalden[1]) die gewöhnlichen Spaltungsprodukte der Eiweissstoffe und besonders viel Leuzin, 29 p. c. Bemerkenswert ist es ferner, dass es bedeutende Mengen Histidin, 10,96 p. c., gab, während die Menge des Arginins und Lysins bezw. nur 5,42 und 4,28 p. c. war. Globin.

Der abgespaltene Farbstoff ist je nach den Verhältnissen, unter welchen die Spaltung stattfindet, verschieden. Findet die Zersetzung bei Abwesenheit von Sauerstoff statt, so erhält man einen Farbstoff, welcher von Hoppe-Seyler Hämochromogen, von anderen Forschern (Stokes) reduziertes Hämatin genannt worden ist. Bei Gegenwart von Sauerstoff wird das Hämochromogen rasch zu Hämatin oxydiert, und man erhält deshalb in diesem Falle als farbiges Zersetzungsprodukt einen anderen Farbstoff, das Hämatin. Wie das Hämochromogen durch Sauerstoff leicht in Hämatin übergeführt wird, so kann letzteres umgekehrt durch reduzierende Stoffe in Hämochromogen zurückverwandelt werden.

Das **Hämochromogen** ist von Hoppe-Seyler[2]) entdeckt worden. Es ist nach ihm die gefärbte Atomgruppe des Hämoglobins und seiner Verbindungen mit Gasen, und diese Atomgruppe ist in dem Farbstoffe mit Eiweiss verbunden. Die charakteristischen Lichtabsorptionen hängen von dem Hämochromogen ab, und diese Atomgruppe ist es auch, welche in dem Oxyhämoglobin 1 Mol. Sauerstoff und in dem Kohlenoxydhämoglobin 1 Mol. Kohlenoxyd auf je 1 Atom Eisen bindet. Das Hämochromogen entsteht aus einer alkalischen Hämatinlösung durch Einwirkung reduzierender Stoffe. Durch Reduktion von Hämatin in ammoniakhaltigem Alkohol mittelst Hydrazin hat v. Zeynek[3]) die braunrote Ammoniakverbindung in festem Zustande erhalten. Hämochromogen.

Das Hämochromogen verbindet sich, wie Hoppe-Seyler als erster zeigte, auch mit Kohlenoxyd. Diese Verbindung, welche in wässeriger Lösung ein Spektrum von dem Aussehen des Oxyhämoglobins zeigt, ist von Pregl[4]) in festem Zustande als ein dunkelviolettes, in absolutem Alkohol unlösliches Pulver dargestellt worden. Im Gegensatz zu dem Hämoglobin bindet das Hämochromogen den Sauerstoff fester als das Kohlenoxyd. Die Annahme Hoppe-Seylers, dass diese Verbindung auf 1 Mol. Hämochromogen und also auf 1 Atom Eisen 1 Mol. Kohlenoxyd enthält, ist von Hüfner und Küster und von Pregl[5]) experimentell bestätigt worden. Hämochromogen.

Eine alkalische Hämochromogenlösung ist schön kirschrot. Sie zeigt zwei, zuerst von Stokes beschriebene Absorptionsstreifen (Spektraltafel 6), von denen der eine, welcher mehr dunkel ist und dessen Mitte $\lambda = 556{,}4$ entspricht zwischen D und E liegt, und der andere, welcher breiter, aber weniger dunkel ist, die Frauenhoferschen Linien E (und b) einschliesst. Die Mitte dieses Spektrum des Hämochromogens.

[1]) Zeitschr. f. physiol. Chem. **37**; mit Baumann ebenda **51**.
[2]) Ebenda **13**.
[3]) Zeitschr. f. physiol. Chem. **25**.
[4]) Ebenda **44**.
[5]) Hüfner u. Küster Arch. f. (Anat u.) Physiol. 1904, Suppl. Pregl l. c.

Streifens entspricht einer Wellenlänge von $\lambda = 526$ à 530 nach Lewin, Miethe und Stenger. In saurer Lösung zeigt das Hämochromogen vier Streifen, die jedoch nach Jäderholm[1]) von einem Gemenge von Hämochromogen und Hämatoporphyrin (vergl. unten), das letztere durch eine teilweise Zersetzung infolge der Einwirkung der Säure entstanden, herrühren sollen.

Hämochromogen.

Aus einer oxalsäurehaltigen Lösung von Hämatin in Alkohol erhielt Milroy[2]), nach Austreiben der Luft durch H-Gas, mittelst Zinkstaub allmählich eine saure Lösung von reduziertem Hämatin (Hämochromogen). Diese Lösung zeigte einen Absorptionsstreifen zwischen *D* und *E*.

Das Hämochromogen kann bei vollständiger Abwesenheit von Sauerstoff durch Einwirkung von Natronlauge auf Hämoglobin bei 100° C in Kristallen gewonnen werden (Hoppe-Seyler). Bei Zersetzung von Hämoglobin mit Säuren, selbstverständlich ebenfalls bei gehindertem Luftzutritt, erhält man gewöhnlich das Hämochromogen von ein wenig Hämatoporphyrin verunreinigt. Eine alkalische Hämochromogenlösung erhält man leicht durch Einwirkung von einer reduzierenden Substanz (der Stokesschen Reduktionsflüssigkeit) auf eine alkalische Hämatinlösung. Zur Darstellung des Hämochromogens eignet sich besonders eine ammoniakalische Hämatinlösung, die mit Hydrazin reduziert wird (v. Zeynek). Eine alkoholische, alkalische Hydrazinlösung ist auch von Riegler[3]) als Reagenz auf Blutfarbstoff, welches hierbei in Hämochromogen übergeht, empfohlen worden.

Darstellung des Hämochromogens.

Hämatin, auch Oxyhämatin genannt, findet man bisweilen in alten Transsudaten. Es entsteht auch bei Einwirkung von Magen- und Pankreassaft auf Oxyhämoglobin und findet sich deshalb auch in den Darmentleerungen nach Blutungen im Darmkanale, wie auch nach Fleischkost und blutreicher Nahrung. Im Harne soll das Hämatin angeblich nach Vergiftung mit Arsenwasserstoff vorkommen können. Wie oben angegeben, entsteht das Hämatin bei Zersetzung von Oxyhämoglobin oder überhaupt von Hämoglobin bei Gegenwart von Sauerstoff.

Hämatin.

Die Angaben über die Zusammensetzung des Hämatins sind etwas streitig gewesen, was hauptsächlich daher rührt, dass diejenige Substanz, das Hämin (vergl. unten), aus welcher man die Formel des Hämatins ableitet, unter verschiedenen Bedingungen von etwas verschiedener Zusammensetzung erhalten wurde. Nach Hoppe-Seyler kommt dem Hämatin die Formel $C_{34}H_{34}N_4FeO_5$ zu, und auf Grund der unten zu erwähnenden neueren Untersuchungen über das Hämin scheint diese Formel nunmehr auch allgemein angenommen zu sein. Nach dieser Formel kommt also in dem Hämatin 1 Atom Eisen auf je 4 Atome Stickstoff. Nach Cloetta, dem Rosenfeld[4]) beistimmt, hat das Hämatin die Formel $C_{30}H_{34}N_3FeO_3$, und es kommen also in ihm auf je 1 Atom Eisen 3 Atome Stickstoff. Die Frage, ob die unter verschiedenen Bedingungen er-

Zusammensetzung.

[1]) Nord. Med. Arkiv **16**.

[2]) Journ. of Physiol. **32** (Febr.-Heft S. XII).

[3]) Zeitschr. f. anal. Chem. **43**.

[4]) Hoppe-Seyler, Med. chem. Unters. S. 525; Cloetta, Arch. f. exp. Path. u. Pharm. **36**; Rosenfeld ebenda **40**.

haltenen Hämatine identisch sind oder nicht, ist übrigens noch eine strittige (v. ZEYNEK, P. EPPINGER[1]).

Das Hämatin ist gegen siedende konzentrierte Kalilauge wie auch gegen siedende Salzsäure sehr resistent. In konzentrierter Schwefelsäure löst es sich und geht unter Abspaltung von Eisen in Hämatoporphyrin über. Beim Erhitzen liefert das trockene Hämatin reichlich Pyrrol. Bei der Reduktion mit Zinn und Salzsäure wird ein urobilinähnlicher Stoff gebildet. Als Oxydationsprodukt des Hämatins in Eisessig mit Kaliumbichromat oder Chromtrioxyd erhielt KÜSTER das Imid der dreibasigen Hämatinsäure, $C_8H_9NO_4$, welches auch bei der Oxydation von Hämatoporphyrin und Bilirubin entsteht. Bei Reduktion mit Phosphoniumjodid liefert es Hämopyrrol (vergl. Hämatoporphyrin).

Spaltungs- und Oxydationsprodukte.

Das Imid der dreibasischen Hämatinsäure, welches ein Derivat der Maleinsäure von der wahrscheinlichen Formel $C_5H_7(COOH)\langle{}^{CO}_{CO}\rangle HN$ ist, geht leicht in das Anhydrid der dreibasischen Hämatinsäure, $C_8H_8O_5$, von der wahrscheinlichen Formel

$$\begin{array}{l} CH_3 . C . CO \\ \quad\quad\;\; \| \\ COOH . CH_2 . CH_2 . C . CO \end{array}\rangle O$$

über. Beim Erhitzen des Imids mit alkoholischem Ammoniak auf 130° spaltet sich Kohlensäure ab und es entsteht das Imid der zweibasischen Hämatinsäure $C_7H_9NO_2$, Aus diesem Imid erhält man durch Verseifung mit Barytwasser das Baryumsalz einer Säure, deren Anhydrid Methyl-äthylmaleinsäureanhydrid ist

Hämatinsäuren.

$$\begin{array}{l} C_2H_5 . C . CO \\ \quad\quad\;\; \| \\ CH_3 . C . CO \end{array}\rangle O.$$

Durch Erhitzen von Hämatinsäureester mit alkoholischem Ammoniak im Rohr auf 130° erhielt KÜSTER ein gefärbtes Produkt, dessen blauviolette, wässerige Lösung ein Spektrum mit zwei Streifen zeigte, welche in ihrer Lage an das Oxyhämoglobin erinnern. Er hat übrigens verschiedene Salze, Ester und Anilinderivate der Hämatinsäuren und Kondensationsprodukte ihrer Ester dargestellt und untersucht.

Auf Grund seiner Untersuchungen über die Hämatinsäuren und das Hämopyrrol findet KÜSTER[2]) die Annahme berechtigt, dass im Hämatin teils eine Gruppe enthalten ist, welche leicht in Hämatinsäure aber nicht in Hämopyrrol übergeht, und teils eine andere, die sowohl in Hämatinsäure als auch in Pyrrol übergehen kann.

Das Hämatin ist amorph, schwarzbraun oder blauschwarz. Es kann ohne Zersetzung auf 180° C erhitzt werden; beim Verbrennen hinterlässt es einen aus Eisenoxyd bestehenden Rückstand. In Wasser, verdünnten Säuren, Alkohol, Äther und Chloroform ist es unlöslich, löst sich aber ein wenig in warmem Eisessig. In angesäuertem Alkohol oder Äther löst es sich. In Alkalien, selbst in sehr verdünntem Alkali, löst es sich leicht. Die alkalischen Lösungen sind dichroitisch; in dickeren Schichten erscheinen sie in durchfallendem Lichte rot, in dünnen Schichten grünlich. Von Kalk oder Barytwasser, wie auch von Lö-

Eigenschaften des Hämatins.

[1]) v. ZEYNEK, Zeitschr. f. physiol. Chem. **49**; PAUL EPPINGER, Unters. über den Blutfarbstoff. Dissert. München 1907.

[2]) Beiträge zur Kenntnis des Hämatins. Tübingen 1896. Ber. d. d. chem. Gesellsch. **27**, **30**, **32** u. **35**; Annal. d. Chem. u. Pharm. **315** und Zeitschr. f. physiol. Chem. **28**, **40**, **44**, **54** und **55**.

sungen der neutralen Salze der Erdalkalien werden die alkalischen Lösungen gefällt. Die sauren Lösungen sind stets braun.

Eine saure Hämatinlösung (Spektraltafel 4) absorbiert am schwächsten den roten und am stärksten den violetten Teil des Spektrums. Die Lösung zeigt zwischen *C* und *D* einen recht scharfen Streifen, dessen Lage jedoch mit der Art des sauren Lösungsmittels etwas wechseln kann. Zwischen *D* und *F* findet sich ein zweiter, viel breiterer, weniger scharf begrenzter Streifen, welcher bei passender Verdünnung in zwei Streifen sich auflöst. Der eine, zwischen *b* und *F* neben *F* gelegene, ist dunkler und breiter, der andere, zwischen *D* und *E* nahe an *E* gelegene, ist heller und weniger breit. Endlich beobachtet man auch bei einer passenden Verdünnung einen vierten, sehr schwachen, zwischen *D* und *E*, neben *D* gelegenen Streifen. Das Hämatin kann also in saurer Lösung vier Absorptionsstreifen zeigen; gewöhnlichenfalls sieht man aber recht deutlich nur den Streifen zwischen *C* und *D* und den breiten dunklen Streifen — bezw. die zwei Streifen — zwischen *D* und *F*. In alkalischer Lösung (Spektraltafel 5) zeigt das Hämatin einen breiten Absorptionsstreifen, welcher zum unverhältnismässig grössten Teil zwischen *C* und *D* gelegen ist, sich aber ein wenig über die Linie *D* nach rechts in den Raum zwischen *D* und *E* hinein erstreckt. Da die Lage der Hämatinstreifen im Spektrum eine recht veränderliche ist, können die entsprechenden Wellenlängen nicht genau angegeben werden.

Absorptionsspektrum des Hämatins.

Hämin, Häminkristalle oder Teichmanns Kristalle. Das Hämin ist der Salzsäureester des Hämatins und der Ausgangspunkt für die Darstellung des letzteren.

Die Angaben über die Zusammensetzung des Hämins differierten bis in neuerer Zeit recht bedeutend und man hatte verschiedene Hämine angenommen, was wohl zum Teil daraus erklärlich wird, dass nach Nencki und Zaleski das Hämin, welches zwei Hydroxyle im Moleküle enthält, mit Säuren und Alkylradikalen Äther gibt, welche auch mit indifferenten Verbindungen Additionsprodukte geben können. So enthält z. B. das nach Nenckis und Siebers Verfahren erhaltene Hämin Amylalkohol. Das Hämin Schalfejeffs von der Formel $C_{34}H_{33}N_4FeO_4Cl$ sollte eine Azetylgruppe enthalten und wurde als Azethämin bezeichnet, während das Hämin K. Mörners, $C_{35}H_{35}N_4FeO_4Cl$, als ein Monoäthyläther des Azethämins betrachtet wurde. Durch Untersuchungen von Zaleski, Hetper und Marchlewski, K. Mörner und in erster Linie von Küster sind indessen diese Verhältnisse klargelegt worden. Das sogen. Azethämin enthält kein Essigsäureradikal und der Name Azethämin hat also keine Berechtigung. Küster hat durch neue Reinigungsprozeduren und Umkristallisationsmethoden gezeigt, dass die älteren verschiedenen Hämine keine chemischen Individuen sind, und dass es nur ein Hämin gibt. Derselben Ansicht sind nunmehr auch Mörner und die meisten anderen Forscher und die Formel des Hämins ist also gegenwärtig nach ihnen $C_{34}H_{33}O_4N_4FeCl$ zu schreiben.

Formel des Hämins.

Piettre und Vila[1]) verwerfen indessen diese Formel und sie behaupten, aus reinem kristallisiertem Oxyhämoglobin chlorfreies Hämin dargestellt zu haben.

Die Häminkristalle stellen in grösserer Menge ein blau-schwarzes Pulver dar, sind aber so klein, dass sie nur mit dem Mikroskope erkannt werden können. Sie bestehen aus dunkel braungefärbten oder fast braunschwarzen, isolierten oder zu schiefen Kreuzen, Rosetten oder sternförmigen Bildungen gruppierten, länglichen, rhombischen oder spulförmigen Kriställchen. Würfelförmige Kristalle können auch vorkommen (Cloëtta). Die Kristalle sind unlöslich in Wasser, verdünnten Säuren bei Zimmertemperatur, Alkohol, Äther und Chloroform. Von Eisessig werden sie in der Wärme etwas gelöst. In säurehaltigem Alkohol, wie auch in verdünnten kaustischen oder kohlensauren Alkalien lösen sie sich und im letzteren Falle entsteht neben Chloralkalien lösliches Hämatinalkali, aus welchem das Hämatin dann mit einer Säure ausgefällt werden kann. Aus dem Hämatin kann, wie Eppinger und dann auch A. v. Siewert[2]) zeigten, wieder kristallisiertes Hämin zurückgewonnen werden.

Eigenschaften der Häminkristalle.

Durch Schütteln mit kaltem Anilin und Behandlung erst mit Essigsäure und dann mit Äther erhielt Küster ein um die Elemente der Salzsäure ärmeres Produkt, das „Dehydrochloridhämin", welches wieder Chlorwasserstoff aufnehmen und in Hämin übergehen kann. Bei der Einwirkung von siedendem Anilin tritt Wasserstoff heraus und es findet eine Anlagerung von Anilin ohne Austritt von Eisen statt.

Dehydrochloridhämin.

Das Prinzip der Darstellung der Häminkristalle in grösseren Mengen ist folgendes. Das gewaschene Blutkörperchensediment koaguliert man in Alkohol oder durch Sieden nach Verdünnen mit Wasser und vorsichtigem Säurezusatz. Die stark ausgepresste, aber nicht trockene Masse zerreibt man mit Alkohol von 90—95 Vol. p. c., dem man vorher Oxalsäure oder $^1/_2$—1 Vol. p. c. konzentrierte Schwefelsäure zugesetzt hat, und lässt bei Zimmertemperatur einige Stunden stehen. Das Filtrat wird auf etwa 70° C erwärmt, mit Salzsäure (auf je ein Liter des Filtrates 10 cc Salzsäure von 25 p. c. mit Alkohol verdünnt nach Mörner) versetzt und in der Kälte stehen gelassen. Die nach einem oder ein paar Tagen ausgeschiedenen Kristalle wäscht man dann erst mit Alkohol und darauf mit Wasser. Nähere Angaben über die verschiedenen Methoden zur Darstellung und weiteren Reinigung des Hämins findet man in den oben zitierten Arbeiten von Nencki und Sieber, Cloëtta, Mörner, Rosenfeld, Nencki und Zaleski (Schalfejeff) und besonders Küster[3]).

Darstellung des Hämins im grossen.

Durch Auflösen der Häminkristalle in sehr verdünnter Alkalilauge und Ausfällen mit einer Säure erhält man das Hämatin.

Zur Darstellung von Häminkristallen im kleinen verfährt man auf folgende Weise. Das Blut wird nach Zusatz von sehr wenig Kochsalz eingetrocknet oder auch wird das schon trockene Blut mit einer Spur Kochsalz zerrieben.

[1]) Nencki u. Zaleski, Zeitschr. f. physiol. Chem. **30**; Nencki u. Sieber, Arch. f. exp. Path u. Pharm. **18** u. **20** und Ber. d. d. chem. Gesellsch. **18**; Schalfejeff bei Nencki u. Zaleski l. c.; Bialobrzeski, Arch. des scienc. biol. de St. Pétersbourg **5**; K. Mörner, Nord. Med. Arkiv, Festband 1897 Nr. 1 u. 26 und Zeitschr. f. physiol. Chem. **41**; Zaleski, ebenda **37**; Hetper u. Marchlewski ebenda **41** u. **42**; Küster ebenda **40**; Piettre und Vila, Compt. Rend. **141**, S. 734.

[2]) Eppinger l. c.; Siewert, Arch. f. exp. Path. u. Pharm. **58**.

[3]) Küster, Zeitschr. f. physiol. Chem. **40**.

Darstellung von Häminkristallen im kleinen.

Das trockene Pulver wird auf ein Objektglas gebracht, mit Eisessig befeuchtet und nun das Deckgläschen aufgelegt. Mit einem Glasstabe setzt man nun am Rande des Deckgläschens mehr Eisessig zu, bis der Zwischenraum davon vollständig ausgefüllt worden ist. Hierauf erwärmt man über einer sehr kleinen Flamme mit der Vorsicht jedoch, dass der Eisessig nicht ins Sieden gerät und mit dem Pulver an der Seite des Deckgläschens austritt. Sollten nach dem ersten Erwärmen in dem erkalteten Präparate keine Kristalle sichtbar sein, so erwärmt man von neuem, wenn nötig nach Zusatz von etwas mehr Eisessig. Nach dem Erkalten sieht man bei richtigem Arbeiten in dem Präparate eine Menge von schwarzbraunen oder fast schwarzen Häminkristallen von wechselnden Formen.

Über die Darstellung und die Eigenschaften von Jod-, Brom- und Azeton-Hämin liegen Untersuchungen von Strzyzowski, J. Merunowicz und Zaleski[1]) vor..

Hämatoporphyrine.

Durch Einwirkung von Säuren kann aus dem Hämochromogen oder Hämatin, bezw. Hämin, unter Austritt des Eisens ein neuer, eisenfreier Farbstoff, das zuerst von Hoppe-Seyler näher studierte Hämatoporphyrin entstehen. Je nach der Verfahrungsweise können hierbei Hämatoporphyrine von verschiedener Löslichkeit, deren Beziehungen zueinander noch nicht ganz klar sind, entstehen, die aber alle in der Hauptsache dasselbe charakteristische Absorptionsspektrum zeigen. Das am genauesten studierte Hämatoporphyrin ist das, welches man nach dem Verfahren von Nencki und Sieber durch Einwirkung von mit Bromwasserstoff gesättigtem Eisessig auf Häminkristalle, am besten bei Körpertemperatur (Nencki und Zaleski), erhält[2].)

Hämatoporphyrin.

Hämatoporphyrin, $C_{16}H_{18}N_2O_3$ oder $C_{34}H_{38}N_4O_6$ nach Zaleski[3]). Dieser Farbstoff kommt nach Mac Munn[4]) als physiologischer Farbstoff bei gewissen Tieren vor. Im Menschenharne kommt es, wie namentlich Garrod und Saillet gezeigt haben, als normaler Bestandteil, wenn auch nur spurenweise, vor. In grösserer Menge tritt es im Harne nach dem Gebrauche von Sulfonal auf (vgl. Kap. 15).

Hämatoporphyrin.

Die Entstehung des Hämatoporphyrins aus dem Hämatin kann man, wenn man von der obigen Häminformel und der Formel Zaleskis für das Hämatoporphyrin ausgeht, durch folgende Gleichung: $C_{34}H_{33}N_4O_4FeCl + 2HBr + 2H_2O = C_{34}H_{38}N_4O_6 + FeBr_2 + HCl$, ausdrücken. Beim Erhitzen entwickelt das Hämatoporphyrin Pyrrolgeruch. Durch Oxydation mit Bichromat in Eisessig entsteht Hämatinsäure (vergl. S. 279). Durch Reduktionsmittel hat man aus dem Hämatoporphyrin einen, dem Harnfarbstoffe Urobilin nahestehenden Farbstoff erhalten (Hoppe-Seyler, Nencki und Sieber, Le Nobel, Mac Munn u. a.). Durch

[1]) Strzyzowski, Therap. Monatsh. 1901 u. 1902; J. Merunowicz u. J. Zaleski, Bull. de l'Acad. d. Scienc. de Cracovie 1907.

[2]) Hoppe-Seyler, Med. chem. Unters., S. 528; Nencki u. Sieber, Monatsh. f. Chem. **9** und Arch. f. exp. Path. u. Pharm. **18**, **20** u. **24**; Nencki u. Zaleski, Zeitschr. f. physiol. Chem. **30**.

[3]) Ebenda **37**, S. 54.

[4]) Journ. of Physiol. **7**.

Versuche an Kaninchen haben Nencki und Rotschy[1]) festgestellt, dass das eingeführte Hämatoporphyrin im Tierkörper zum Teil zu einer Urobilinsubstanz umgewandelt werden kann.

Von besonderem Interesse sind die Untersuchungen von Nencki, Marchlewski und Zaleski[2]) über die Reduktionsprodukte des Hämatoporphyrins und deren Beziehungen zu den Chlorophyllderivaten. Durch Einwirkung von jodwasserstoffhaltigem Eisessig und Jodphosphonium auf Hämin oder Hämochromogen erhielten nämlich Nencki und Zaleski einen wohl charakterisierten Farbstoff, das Mesoporphyrin, von der Formel $C_{16}H_{18}N_2O_2$ oder nach Zaleski[3]) $C_{34}H_{38}N_4O_4$ und welches also gewissermassen zwischen dem Hämatoporphyrin $C_{16}H_{18}N_2O_3$ und dem Chlorophyllderivate Phylloporphyrin, $C_{16}H_{18}N_2O$, welches dem Hämatoporphyrin sehr ähnlich ist, steht. Durch Anwendung derselben Reduktionsmittel aber unter anderen Verhältnissen kann aus Hämin, bezw. Hämochromogen, als Reduktionsprodukt Hämopyrrol $C_8H_{13}N$, ein farbloses Öl, welches an der Luft allmählich Urobilin liefert, erhalten werden. Hämopyrrol entsteht durch Einwirkung derselben Reduktionsmittel auf das Chlorophyllderivat Phyllozyanin (Nencki und Marchlewski), was also, wie schon in dem Vorigen bemerkt wurde, die nahe Verwandtschaft der Blutfarbstoffe und des Chlorophylls zeigt. Reduktionsprodukte.

Über das Hämopyrrol liegen zahlreiche Untersuchungen von Nencki und Zaleski, Küster und Haas, Marchlewski und Buraczewski und St. Mostowski Retinger, Goldmann und Hetper vor[3]). Diese Untersuchungen haben indessen noch zu keinen endgültigen Resultaten geführt, zeigen aber, dass das Hämopyrrol kein einheitlicher Stoff ist. Als Oxydationsprodukt erhielt Küster Methyläthylmaleinamid und er betrachtet das Hämopyrrol als ein Gemenge von zwei Methyläthylpyrrolen. Nach Marchlewski ist es dagegen ein Gemenge von mehreren Substanzen, deren Hauptbestandteil Methylpropylpyrrol sein soll. Hämopyrrol.

Das Hämatoporphyrin ist nach Nencki und Sieber dem Gallenfarbstoffe Bilirubin isomer und wie dieses kann es durch Einwirkung rauchender Salpetersäure ein Farbenspiel von grün, blau oder gelb zeigen.

Die Verbindung des Hämatoporphyrins mit Salzsäure kristallisiert in langen, braunroten Nadeln. Wird die Lösung in Salzsäure mit Natronlauge fast neutralisiert und darauf mit Natriumazetat versetzt, so scheidet sich der Farbstoff als amorphe, braune, in Amylalkohol, Äther und Chloroform nur wenig, in Äthylalkohol, Alkalien und verdünnten Mineralsäuren dagegen leicht lösliche Flocken aus. Die Verbindung mit Natrium kristallisiert in kleinen Drusen von braunen Kristallen. Die sauren alkoholischen Lösungen haben eine prachtvolle Eigenschaften.

[1]) Hoppe-Seyler l. c., S. 533; Le Nobel, Pflügers Arch. **40**; Mac Munn, Proc. Roy. Soc. **30** und Journ. of Physiol. **10**; Nencki u. Rotschy, Monatsh. f. Chem. **10**.

[2]) Vergl. Fussnote 2, S. 265.

[3]) Die Arbeiten von Küster und Mitarbeitern findet man in Ber. d. d. chem. Gesellsch. **37** u. **40** und Zeitschr. f. physiol. Chem. **55**. Die Arbeiten von Marchlewski und Mitarbeitern in Zeitschr. f. physiol. Chem. **43**, **45**, **51**, **56** und in Bioch. Zeitschr. **10**.

Purpurfarbe, die bei Zusatz von grösseren Säuremengen violettblau wird. Die alkalischen Lösungen sind ebenfalls, wenigstens bei nicht zu grossem Alkaligehalte, von einer schön roten Farbe.

Eine von Salzsäure oder Schwefelsäure saure, alkoholische Hämatoporphyrinlösung zeigt zwei Absorptionsstreifen (Spektraltafel 7), von denen der eine, welcher schwächer und weniger breit ist, zwischen *C* und *D*, nahe an *D* gelegen ist. Der zweite, welcher viel dunkler, schärfer und breiter als jener ist, liegt etwa in der Mitte zwischen *D* und *E*. Von diesem Streifen erstreckt sich rotwärts eine Absorption, die mit einem dunkleren Rande endet, welcher als ein dritter Streifen zwischen den beiden anderen aufgefasst werden kann.

Spektrum des Hämatoporphyrins.

Eine verdünnte alkalische Lösung zeigt vier Streifen, einen zwischen *C* und *D*, einen zweiten, breiteren um *D* herum mit dem grössten Teile zwischen *D* und *E*, einen dritten zwischen *D* und *E* fast an *E* und endlich einen vierten, breiten und dunklen Streifen zwischen *b* und *F*. Nach Zusatz von alkalischer Chlorzinklösung verändert sich das Spektrum mehr oder weniger rasch[1]) und zuletzt erhält man ein Spektrum mit nur zwei Streifen, dem einen um *D* herum und dem anderen zwischen *D* und *E*. Schüttelt man eine saure Hämatoporphyrinlösung mit Chloroform, so nimmt dieses einen Teil des Farbstoffes auf und die Chloroformlösung zeigt oft ein fünfbandiges Spektrum mit zwei Streifen zwischen *C* und *D*. Die Lage der Hämatoporphyrinstreifen im Spektrum wechselt je nach verschiedener Darstellungsweise und anderen Verhältnissen so, dass sie nicht immer denselben Wellenlängen entsprechen. Diese Erfahrungen stimmen gut mit neueren Untersuchungen von A. Schulz[2]), nach welchen das Aussehen des Spektrums nicht nur von der Reaktion, sondern auch von der Art des Lösungsmittels und der Darstellungsmethode abhängig ist.

Spektrum.

Bezüglich der Darstellung des Hämatoporphyrins wird auf das Handbuch von Hoppe-Seyler-Thierfelder 8. Aufl. und auf die in den Fussnoten zitierten Originalarbeiten hingewiesen.

Hämatinogen nennt E. Freund[3]) einen eisenhaltigen Farbstoff, den er durch vorsichtige Extraktion von Blut mit salzsäurehaltigem Alkohol erhielt. Es steht in naher Beziehung zu dem Hämatin, ist noch nicht hinreichend charakterisiert, wird aber nicht als ein Spaltungsprodukt betrachtet.

Eine Frage von grossem Interesse ist die schon von älteren Forschern behauptete Möglichkeit, den Blutfarbstoff aus seinen Spaltungsprodukten zu regenerieren. In dieser Hinsicht sind einige neueren Untersuchungen von Interesse. Aus salzsaurem Mesoporphyrin, in 80 prozentiger, mit NaCl gesättigter Essigsäure gelöst und auf 50—70° erhitzt, hat Zaleski durch Zusatz einer Lösung von Eisen in Essigsäure einen häminähnlichen Farbstoff erhalten, dessen Spektrum in saurer Lösung sehr demjenigen des Hämatins ähnelte, ohne damit identisch zu sein. Zaleski betrachtet diesen Farbstoff als ein hydrogenisiertes Hämin. Eine Regeneration von Hämatin aus Hämatoporphyrin ist nach Laidlaw möglich.

Regeneration der Blutfarbstoffe.

[1]) Vergl. Hammarsten, Skand. Arch. f. Physiol. **3** und Garrod, Journ. of Physiol. **13**;
[2]) Arch. f. (Anat. u.) Physiol. 1904 Suppl.
[3]) Wien. klin. Wochenschr. 1903.

Löst man Hämatoporphyrin in verdünntem Ammoniak auf und erwärmt mit der Stokesschen Lösung und etwas Natriumhydrazinhydrat, so wird nämlich Eisen wieder aufgenommen und es entsteht Hämochromogen, welches beim Schütteln mit Luft in Hämatin übergeht. Nach Ham und Balean[1]) soll es endlich möglich sein, aus Hämochromogen und Globin Hämoglobin zu regenerieren, und es soll sogar möglich sein, das Globin hierbei durch anderes Eiweiss zu ersetzen.

Hämatoidin hat Virchow einen in orangefarbigen rhombischen Tafeln kristallisierenden Farbstoff genannt, welcher in alten Blutextravasaten vorkommt und dessen Ursprung aus dem Blutfarbstoffe sichergestellt zu sein scheint (Langhans, Cordua, Quincke u. a.[2]). Eine Lösung von Hämatoidin zeigt keinen Absorptionsstreifen, sondern nur eine starke Absorption von Violett bis Grün (Ewald)[3]). Nach den meisten Forschern soll das Hämatoidin mit dem Gallenfarbstoffe Bilirubin identisch sein. Mit dem kristallisierenden Lutein aus den Corpora lutea der Kuhovarien ist es dagegen nicht identisch (Piccolo und Lieben[4]), Kühne und Ewald). Hämatoidin.

Zum Nachweise der oben geschilderten verschiedenen Blutfarbstoffe ist das Spektroskop das einzige, ganz zuverlässige Hilfsmittel. Handelt es sich nur um den Nachweis von Blut im allgemeinen, gleichgültig ob der Farbstoff als Hämoglobin, Methämoglobin oder Hämatin vorhanden ist, so liefert die Darstellung von Häminkristallen, bei positivem Erfolge, einen absolut entscheidenden Beweis. Über den Nachweis von Blut im Harne vergl. man Kap. 15 und bezüglich des Nachweises von Blut im Darminhalte, in pathologischen Flüssigkeiten und in gerichtlich chemischen Fällen wird auf ausführlichere Handbücher hingewiesen. Nachweis von Blut und Blutfarbstoffen.

Zur quantitativen Bestimmung der Blutfarbstoffe sind verschiedene, teils chemische und teils physikalische Methoden vorgeschlagen worden.

Unter den chemischen Methoden ist besonders zu nennen die Einäscherung des Blutes mit der Bestimmung des Eisengehaltes, aus welchem dann die Hämoglobinmenge berechnet wird. A. Jolles[5]) hat eine hierauf basierende Methode zu klinischen Zwecken ausgearbeitet.

Die physikalischen Methoden bestehen entweder in einer kolorimetrischen oder einer spektroskopischen Untersuchung. Bestimmungsmethoden.

Das Prinzip der kolorimetrischen Methode von Hoppe-Seyler besteht darin, dass eine abgemessene Menge Blut mit genau abgemessenen Mengen Wasser verdünnt wird, bis die verdünnte Blutlösung dieselbe Farbe wie eine reine Oxyhämoglobinlösung von bekannter Stärke angenommen hat. Aus dem Grade der Verdünnung lässt sich dann der Farbstoffgehalt des unverdünnten Blutes berechnen. Zu der kolorimetrischen Prüfung benutzte man ursprünglich Glasgefässe mit planparallelen Wandungen und einer Flüssigkeitsschicht von

[1]) Zaleski, Zeitschr. f. physiol. Chem. **43**; Laidlaw, Journ. of Physiol. **31**; Ham u. Balean ebenda **32**.

[2]) Eine reichhaltige Literaturübersicht über das Hämatoidin findet man bei Stadelmann: Der Ikterus etc. Stuttgart 1891, S. 3 u. 45.

[3]) Zeitschr. f. Biol. **22**, S. 475.

[4]) Zitiert nach v. Gorup-Besanez: Lehrb. d. physiol. Chem. 4. Aufl. 1878.

[5]) Jolles, Pflügers Arch. **65** und Monatsh. f. Chem. **17**. Vergl. auch Oerum, Zeitschr. f. anal. Chem. **43** und ferner die Arbeiten in Malys Jahresb. **33**.

1 cm Dicke (Hämatinometer von Hoppe-Seyler); noch vorteilhafter ist aber die sogen. kolorimetrische Doppelpipette von Hoppe-Seyler. Von Giacosa und Zangermeister[1]) sind andere gute Apparate konstruiert worden. Statt einer Oxyhämoglobinlösung verwendet man oft als Vergleichsflüssigkeit eine Kohlenoxydhämoglobinlösung, die mehrere Jahre unverändert aufbewahrt werden kann. Die Blutlösung wird in diesem Falle ebenfalls mit Kohlenoxyd gesättigt[2]).

Kolorimetrische Methode.

Die quantitative Bestimmung des Blutfarbstoffes mittelst des Spektroskopes kann auf verschiedene Weise geschehen, wird aber nunmehr wohl ausschliesslich nach der spektrophotometrischen Methode, welche überhaupt die zuverlässigste von allen zu sein scheint, ausgeführt. Diese Methode basiert darauf, dass der Extinktionskoeffizient einer gefärbten Flüssigkeit für einen bestimmten Spektralbezirk der Konzentration direkt proportional ist, so dass also $C : E = C_1 : E_1$, wenn C und C_1 verschiedene Konzentrationen und E und E_1 die entsprechenden Extinktionskoeffizienten bezeichnen. Aus der Gleichung $\frac{C}{E} = \frac{C_1}{E_1}$ folgt also, dass für einen und denselben Farbstoff diese Relation, welche das „Absorptionsverhältnis" genannt wird, eine konstante sein muss. Wird das Absorptionsverhältnis mit A, der gefundene Extinktionskoeffizient mit E und die Konzentration (der Gehalt an Farbstoff in Gm in 1 ccm) mit C bezeichnet, so ist also $C = A . E$.

Prinzip der Spektrophotometrie.

Zur Bestimmung des Extinktionskoeffizienten, welcher dem negativen Logarithmus derjenigen Lichtstärke, welche nach der Passage des Lichtes durch eine absorbierende Flüssigkeitsschicht von 1 cm Dicke übrig bleibt, gleich ist, sind verschiedene Apparate von Vierordt und Hüfner[3]) konstruiert worden. Bezüglich derselben muss auf ausführlichere Handbücher verwiesen werden.

Der Kontrolle halber wird der Extinktionskoeffizient in zwei verschiedenen Spektralregionen bestimmt. Hüfner hat hierzu gewählt: a) die Mittelregion zwischen den beiden Absorptionsbändern des Oxyhämoglobins, speziell das Intervall zwischen den Wellenlängen 554 $\mu\mu$ und 565 $\mu\mu$ und b) die Gegend des zweiten Bandes, speziell das Intervall zwischen den Wellenlängen 531,5 $\mu\mu$ und 542,5 $\mu\mu$. Die Konstanten oder die Absorptionsverhältnisse für diese zwei Bezirke werden von Hüfner mit A, bezw. A' bezeichnet. Vor der Bestimmung muss das Blut mit Wasser verdünnt werden, und wenn man das Verdünnungsverhältnis des Blutes mit V bezeichnet, wird also die Konzentration oder der Gehalt des unverdünnten Blutes an Farbstoff in 100 Teilen sein:

Spektrophotometrische Methode.

$$C = 100 . V . A . E \text{ und}$$
$$C = 100 . V . A' . E'.$$

Die Absorptionsverhältnisse oder die Konstanten in den zwei obengenannten Spektralbezirken sind für Oxyhämoglobin, Hämoglobin, Kohlenoxydhämoglobin und Methämoglobin folgende:

Oxyhämoglobin	$A_o = 0{,}002070$ und	$A'_o = 0{,}001312$
Hämoglobin	$A^r = 0{,}001354$ „	$A'_r = 0{,}001778$
Kohlenoxydhämoglobin .	$A_c = 0{,}001383$ „	$A'_c = 0{,}001263$
Methämoglobin	$A^m = 0{,}002077$ „	$A'_m = 0{,}001754$.

Auch in Gemengen von zwei Blutfarbstoffen kann die Menge eines jeden nach dieser Methode bestimmt werden, was von besonderer Bedeutung für die Bestimmung der Menge des gleichzeitig anwesenden Oxyhämoglobins im Blute ist.

---

[1]) F. Hoppe-Seyler, Zeitschr. f. physiol. Chem. **16**; G. Hoppe-Seyler ebenda **21**; Winternitz ebenda; Giacosa, Malys Jahresb. **26**; Zangermeister, Zeitschr. f. Biol. **33**;

[2]) Vergl. hierüber Haldane, Journ. of Physiol. **26**:

[3]) Man vergl. Vierordt: Die Anwendung des Spektralapparates zu Photometrie etc. Tübingen 1873 und die Aufsätze von Hüfner, Arch. f. (Anat u.) Physiol. 1894 und Zeitschr. f. physiol. Chem. **3**; v. Noorden ebenda **4**; Otto, Pflügers Arch. **31** u. **36**.

Zur Erleichterung solcher Bestimmungen dienen, von HÜFNER[1]) ausgearbeitete Tabellen, welche die in einer Lösung, welche gleichzeitig Oxyhämoglobin und einen anderen Blutfarbstoff (Hämoglobin, Methämoglobin oder Kohlenoxydhämoglobin) enthält, vorhandene Relation zwischen den zwei Farbstoffen und damit auch die absolute Menge eines jeden derselben zu berechnen gestattet.

Unter den vielen, für klinische Zwecke konstruierten Apparaten zur quantitativen Hämoglobinbestimmung sind besonders zu nennen: das Hämometer von FLEISCHL, welches zahlreiche Modifikationen erfahren hat, das Hämatoskop von HÉNOCQUE und das Hämometer von SAHLI. Bezüglich dieser und anderer Apparate vergleiche man grössere Handbücher und die Lehrbücher der klinischen Untersuchungsmethoden.

In dem Blute der Evertebraten sind ausser dem oft vorkommenden Hämoglobin mehrere andere Farbstoffe gefunden worden. Bei einigen Arachniden, Crustaceen, Gastropoden und Kephalopoden hat man einen, dem Hämoglobin analogen, kupferhaltigen, von FREDERICQ Hämozyanin genannten Stoff gefunden. Unter Aufnahme von locker gebundenem Sauerstoff geht dieser Stoff in blaues Oxyhämozyanin über und wird durch das Entweichen des Sauerstoffes wieder entfärbt. Nach HENZE bindet 1 g Hämozyanin etwa 0,4 ccm Sauerstoff. Es kristallisiert und hat nach ihm folgende Zusammensetzung C 53,66; H 7,33; N 16,09; S 0,86; Cu 0,38 O 21,67 p. c. Bei hydrolytischer Spaltung mit Salzsäure fand HENZE folgende Verteilung des Stickstoffes in dem Hämozyanin. Von dem Gesamtstickstoffe wurden abgespalten: als Ammoniak 5,78, als Huminstickstoff 2,67, als Diaminostickstoff 27,65 und als Monoaminosticksfoff 63,39 p. c. Unter den Spaltungsprodukten fand er kein Arginin, konnte aber Histidin, Lysin, Tyrosin und Glutaminsäure nachweisen. Ein von LANKESTER Chlorokruorin genannter Farbstoff findet sich bei einigen Chætopoden. Hämerythrin hat KRUKENBERG einen roten Farbstoff bei einigen Gephyreen genannt. Neben dem Hämozyanin findet sich in dem Blute einiger Crustaceen auch der im Tierreiche weit verbreitete rote Farbstoff Tetronerythrin (HALLIBURTON). Echinochrom hat MAC MUNN[2]) einen braunen, in der Periviszeralflüssigkeit einer Echinusart vorkommenden Farbstoff genannt. Farbstoffe niederer Tiere.

Die quantitative Zusammensetzung der roten Blutkörperchen. Ihr Gehalt an Wasser schwankt in verschiedenen Blutsorten zwischen 570 und 644 p. m., mit einem entsprechenden Gehalte von 430 bezw. 356 p. m. festen Stoffen. Die Hauptmasse besteht aus Hämoglobin, gegen $^{8}/_{10}$—$^{9}/_{10}$ der Trockensubstanz (im Menschen- und Säugetierblute).

Nach den Analysen von HOPPE-SEYLER und seinen Schülern[3]) sollen die roten Blutkörperchen auf je 1000 Teile Trockensubstanz enthalten.

Zusammensetzung der roten Blutkörperchen.

	Hämoglobin	Eiweiss	Lezithin	Cholesterin
Menschenblut	868—944	122—51	7,2—3,5	2,5
Hundeblut	865	126	5,9	3,6
Gänseblut	627	364	4,6	4,8
Schlangenblut	467	525	—	—

ABDERHALDEN fand für die Blutkörperchen der von ihm untersuchten Haussäugetiere folgende Zusammensetzung: Wasser 591,9—644,3; feste Stoffe 408,1—355,7; Hämoglobin 303,3—331,9; Eiweiss 5,32 (Hund) — 78,5 (Schaf), Cholesterin 0,388 (Pferd) — 3,593 (Schaf) und Lezithin 2,296 (Hund) — 4,855 p. m.

---

[1]) Arch. f. (Anat. u.) Physiol. 1900.

[2]) FREDERICQ, Extrait des Bulletins de l'Acad. Roy. Belgique. (2) **46**, 1878; LANKESTER, Journ. of Anat. and Physiol. **2** u. **4**; HENZE, Zeitschr. f. physiol. Chem. **33** u. **43**; KRUKENBERG, Vergl. physiol. Stud. Reihe 1, Abt. **3**, Heidelberg 1880; HALLIBURTON, Journ. of Physiol. **6**; MAC MUNN, Quart. Journ. of Microsc. science 1885.

[3]) Med. chem. Unters. S. 390 u. 393.

Von besonderem Interesse ist das verschiedene Verhältnis zwischen dem Hämoglobin und dem Eiweisse in den kernführenden und nicht kernhaltigen Blutkörperchen. Diese letzteren sind nämlich bedeutend reicher an Hämoglobin und ärmer an Eiweiss als jene.

Der Gehalt an Mineralstoffen ist bei verschiedenen Tierarten verschieden. Nach Bunge und Abderhalden enthalten die roten Blutkörperchen von Schwein, Pferd und Kaninchen kein Natron, welches dagegen in den Blutkörperchen von Mensch, Rind, Schaf, Ziege, Hund und Katze verhältnismässig reichlich vorkommt. Bei den fünf letztgenannten Tierarten war der Gehalt an Natron 2,135—2,856 p. m, Der Gehalt an Kali war 0,257 (Hund) — 0,744 (Schaf) p. m. Beim Pferd, Schwein und Kaninchen war der Gehalt an Kali 3,326 (Pferd) — 5,229 (Kaninchen) p. m. Beim Menschen sollen nach Wanach die Blutkörperchen etwa 5 mal soviel Kali als Natron, als Mittel 3,99, bezw. 0,75 p. m. enthalten. Die kernhaltigen Erythrozyten von Fröschen, Kröten und Schildkröten enthalten nach Bottazzi und Cappelli[1]) ebenfalls bedeutend mehr Kalium als Natrium. Kalk soll in den Blutkörperchen fehlen und Magnesia kommt nur in geringer Menge, 0,016 (Schaf)—0,150 (Schwein) p. m., vor. Die Blutkörperchen sämtlicher untersuchten Tiere enthalten Chlor, 0,460—1,949 (beides beim Pferde), meistens 1 bis gegen 2 p. m., und Phosphorsäure. Die Menge der anorganischen Phosphorsäure zeigt ebenfalls grosse Schwankungen 0,275 (Schaf)—1,916 (Pferd) p. m., sämtliche Zahlen auf die frischen, wasserhaltigen Blutkörperchen berechnet.

Mineralstoffe der Blutkörperchen.

Durch quantitative Bestimmung der Quellung und Schrumpfung der Zellen unter dem Einflusse von NaCl-Lösungen verschiedener Konzentration oder von Serum verschiedener Verdünnung, hat Hamburger für sowohl Erythrozyten wie Leukozyten das prozentuale Verhältnis zwischen den zwei Hauptbestandteilen der Zellen (Gerüst und intrazellulärer Flüssigkeit) festzustellen versucht. Er fand das Volumen der Gerüstsubstanz für beide Blutkörperchenarten beim Pferde gleich 53—56,1 p. c. Für die roten Blutkörperchen war das fragliche Volumen: beim Kaninchen 48,7—51, beim Huhn 52,4—57,7 und beim Frosche 72—76,4 p. c. Gegen diese Bestimmungen sind indessen von anderer Seite (Koeppe) Einwendungen erhoben worden[2]).

Menge des Gerüstes und der Intrazellularflüssigkeit.

Die farblosen Blutkörperchen und die Blutplättchen.

Die **farblosen Blutkörperchen**, auch Leukozyten oder Lymphkörperchen genannt, sind bekanntlich verschiedener Art, und gewöhnlich unterscheidet man die kleinen, protoplasmaarmen Formen als Lymphozyten von den grösseren, granulierten, oft mehrkörnigen Formen, die man Leukozyten nennt. Die polynukleären Leukozyten kommen in viel reichlicherer Menge als die kleinen, protoplasmaarmen Lymphozyten im Blute vor. In dem Menschen- und Säugetierblute sind die allermeisten weissen Blutkörperchen grösser als die roten. Sie haben auch ein niedrigeres spezifisches Gewicht als diese, bewegen sich in

Weisse Blutkörperchen.

[1]) Bunge, Zeitschr. f. Biol. **12** und Abderhalden, Zeitschr. f. physiol. Chem. **23** u. **25**; Wanach, Malys Jahresb. **18**, S. 88; Bottazzi u. Cappelli, Arch. Ital. de Biol. **32**.

[2]) Hamburger, Arch. f. (Anat. u.) Physiol. 1898; Koeppe ebenda 1899 u. 1900.

dem zirkulierenden Blute näher an der Gefässwand und bewegen sich auch langsamer.

Die Zahl der farblosen Blutkörperchen schwankt bedeutend nicht nur in verschiedenen Gefässbezirken, sondern auch unter verschiedenen physiologischen Verhältnissen. Als Mittel kommt auf 350—500 rote Blutkörperchen je ein farbloses. Nach den Untersuchungen von Alex. Schmidt[1]) und seinen Schülern sollen unmittelbar nach dem Entleeren des Blutes vor und während der Gerinnung Leukozyten massenhaft zugrunde gehen, so dass das entleerte Blut erheblich ärmer an solchen als das kreisende ist. Die Richtigkeit dieser Angabe wird jedoch von anderen Forschern geleugnet. Anzahl.

Vom histologischen Gesichtspunkte aus unterscheidet man bekanntlich verschiedene Arten von farblosen Blutkörperchen. In chemischer Hinsicht sind jedoch keine durchgreifenden Unterschiede zwischen ihnen bekannt, und das wenige, was man von ihrer chemischen Natur kennt, bezieht sich hauptsächlich auf die eigentlichen Leukozyten. Mit Rücksicht auf ihre Bedeutung für die Faserstoffgerinnung unterscheidet Alex. Schmidt und seine Schüler zwischen solchen weissen Blutkörperchen, welche bei der Gerinnung zugrunde gehen, und solchen, welche dabei nicht zerstört werden. Die letzteren geben mit Alkalien oder Kochsalzlösung eine schleimige Masse; die ersteren zeigen ein solches Verhalten nicht. Verschiedenartige Leukozyten.

Das Protoplasma der eigentlichen Leukozyten ist während des Lebens amöboider Bewegungen fähig, welche teils Wanderungen der Zellen und teils die Aufnahme kleiner Körnchen oder Fremdkörperchen ins Innere derselben ermöglichen. Aus diesem Grunde hat man auch das Vorkommen von Myosin in ihnen angenommen, ohne indessen irgend welche Beweise hierfür liefern zu können. Inwieweit sonst in den Leukozyten wie in Zellen überhaupt Globuline neben Spuren von Albuminen vorkommen, ist nicht sicher bekannt, indem nämlich auch einige, früher als Globuline bezeichneten Zellbestandteile bei näherer Untersuchung als Nukleoalbumine oder Nukleoproteide sich erwiesen haben. Als ein wahres Globulin hat man indessen nach Halliburton[2]) eine in allen Zellen vorkommende, bei + 47 à 50° gerinnende Eiweisssubstanz aufzufassen. In den mit eiskaltem Wasser ausgewaschenen Leukozyten des Pferdeblutes glaubt auch Alex. Schmidt Serumglobulin gefunden zu haben. Proteine des Protoplasmas.

Die Proteinsubstanzen der Leukozyten, wie der Zellen im allgemeinen, dürften jedoch ihrer Hauptmasse nach *Proteide* sein. Inwieweit auch Nukleoalbumine in den Leukozyten oder Zellen überhaupt vorkommen, ist gegenwärtig nicht möglich zu sagen, da man bisher in vielen Fällen keinen genauen Unterschied zwischen ihnen und den Nukleoproteiden gemacht hat. Als Hauptbestandteile des Protoplasmas der weissen Blutkörperchen hat man jedenfalls wahr-

[1]) Pflügers Arch. **11**; auch Fr. Krüger, Arch. f. exp. Path. u. Pharm. **51**.

[2]) Vergl. Halliburton, On the chem. Physiol. of the animal Cell. Kings College London, Physiol. Laborat. Collected papers Nr. 1, 1893.

scheinlich die Nukleoproteide zu betrachten, und ein solches ist zweifelsohne die mit Akalien oder Kochsalzlösung eine schleimig aufquellende Masse liefernde Proteinsubstanz, welche mit der in Eiterzellen vorkommenden sog. hyalinen Substanz von Rovida identisch zu sein scheint.

Proteide.

Bei dem Auslaugen der Leukozyten mit Wasser erhält man eine durch Essigsäure fällbare Proteinsubstanz, welche der Hauptbestandteil der Leukozyten sein dürfte. Diese Substanz, welche in Beziehung zu der Blutgerinnung zu stehen scheint und welche man unter verschiedenen Namen, wie Gewebsfibrinogen (Wooldridge), Zytoglobin und Präglobulin (Alex. Schmidt) oder Nukleohiston (Kossel und Lilienfeld) beschrieben hat[1]), besteht wenigstens ihrer Hauptmasse nach aus Nukleoproteid. Die gewöhnliche Annahme, dass sie Nukleohiston sein soll, kann nach Bang[2]) kaum richtig sein und sie ist jedenfalls einer erneuerten Prüfung sehr bedürftig.

Zu den Bestandteilen des Leukozytenprotoplasmas sind ferner zu rechnen das Lezithin und die Phosphatide überhaupt, das Cholesterin, die Glukothionsäure (in Eiterkörperchen nach Levene und Mandel[3]), die von Nukleinsubstanzen herrührenden Purinstoffe und das Glykogen. Nach Hoppe-Seyler soll das letztere in den Zellen, soweit sie amöboide Bewegungen zeigen, ein nie fehlender Bestandteil sein, und er fand es in den farblosen Blutkörperchen, aber nicht in den bewegungslosen Eiterkörperchen. Von Salomon[4]) und darnach von anderen ist indessen Glykogen auch in Eiter gefunden worden.

Extraktivstoffe.

Von den Leukozyten stammt wahrscheinlich auch das von Huppert, Czerny, Dastre[5]) und anderen in Blut nachgewiesene Glykogen her. In den Leukozyten finden sich auch Enzyme, darunter besonders proteolytische Enzyme. Nach Opie und Barker[6]) kommen in den Leukozyten 2 proteolytische Enzyme vor, von denen das eine, welches bei alkalischer Reaktion wirksam ist, in den polynukleären und das andere, bei saurer Reaktion wirkende, in den grossen mononukleären Zellen enthalten ist. Im übrigen dürfte bezüglich der Bestandteile der Leukozyten auf den Eiter hingewiesen werden können.

Blutplättchen.

Die **Blutplättchen** (Bizzozero), Hämatoblasten (Hayem), über deren Natur, präformiertes Vorkommen im Blute und physiologische Bedeutung man viel gestritten hat, sind blasse, farblose, klebrige Scheibchen von runder Form,

---

[1]) Vergl. L. C. Wooldridge, Die Gerinnung des Blutes (herausgegeben von M. v. Frey Leipzig 1891, Veit u. Comp.); A. Schmidt, Zur Blutlehre. Leipzig 1892, Verlag von Vogel; Lilienfeld, Zeitschr. f. physiol. Chem. **18**.

[2]) J. Bang, Studier over Nukleoproteider, Kristiania 1902.

[3]) Bioch. Zeitschr. **4**.

[4]) Hinsichtlich der Literatur über Glykogen vergl. man Kap. 8.

[5]) Huppert, Zentralbl. f. Physiol. **6**, S. 394; Czerny, Arch. f. exp. Path. u. Pharm. **31**; Dastre, Compt. Rend. **120** und Arch. de Physiol. (5) **7**. Vergl. auch Hirschberg, Zeitschr. f. klin. Med. **54**.

[6]) Vergl. hierüber: Erben, Jochmann u. E. Müller bei G. Jochmann und G. Lockemann, Hofmeisters Beiträge **11**, wo man die Literatur findet. E. L. Opie, Journ. of exper. Medic. 8; mit Bertha Barker ebenda **9**.

welche im allgemeinen einen 2 bis 3 mal kleineren Durchmesser als die roten Blutkörperchen haben. Bei Anwendung der verschiedensten Reagenzien tritt eine Trennung der Blutplättchen in zwei Substanzen ein, die eine ist homogen und wenig lichtbrechend, die andere stark lichtbrechend und körnig. Die Blutplättchen kleben leicht zusammen und haften auch leicht Fremdkörpern an.

Nach den Untersuchungen von KOSSEL und LILIENFELD[1]) bestehen die Blutplättchen aus einer chemischen Verbindung zwischen Eiweiss und Nuklein. Dementsprechend werden sie auch von LILIENFELD Nukleinplättchen genannt und als Derivate des Zellkernes betrachtet. Dass die Blutplättchen in bestimmter Beziehung zu der Blutgerinnung stehen, scheint fast sicher zu sein. Die Ansichten über diese Frage und namentlich über die Art und Weise, wie die Plättchen an der Gerinnung sich beteiligen, sind aber leider sehr divergierend.

Blut-plättchen.

III. Das Blut als ein Gemenge von Plasma und Blutkörperchen.

Das Blut als solches ist eine dicke, klebrige, heller oder dunkler rote, selbst in dünnen Schichten undurchsichtige Flüssigkeit von salzigem Geschmacke und schwachem, bei verschiedenen Tierarten verschiedenem Geruche. Nach Zusatz von Schwefelsäure zum Blute tritt der Geruch deutlicher hervor. Das spezifische Gewicht zeigt beim gesunden erwachsenen Menschen Schwankungen von 1,045 bis 1,075. Beim erwachsenen Manne beträgt es als Mittel etwa 1,058. Beim Weibe ist es etwas niedriger. Nach LLOYD JONES ist das spez. Gewicht am höchsten bei der Geburt, am niedrigsten dagegen bei Kindern bis zum zweiten Jahre und bei Schwangeren. Aus den Bestimmungen von LLOYD JONES, HAMMERSCHLAG[2]) und anderen Forschern geht es übrigens hervor, dass die bei gesunden Personen beobachteten, von dem Alter und dem Geschlechte abhängigen Schwankungen des spez. Gewichtes mit den Schwankungen der Hämoglobinmenge wesentlich zusammenfallen.

Spez. Gewicht.

Die Bestimmung des spez. Gewichtes wird am genauesten mit dem Pyknometer ausgeführt. Wenn es um kleine Blutmengen, wie für klinische Zwecke, sich handelt, so bedient man sich indessen gewöhnlich des folgenden, von HAMMERSCHLAG herrührenden Verfahrens. Man bereitet sich ein Gemenge von Chloroform und Benzol, von etwa dem spez. Gewichte 1,050, und bringt einen Tropfen des Blutes in dieses Gemenge hinein. Steigt der Tropfen, so wird Benzol, sinkt er, so wird dagegen Chloroform zugesetzt, bis der Tropfen in der Mischung gerade schwebt, und darauf wird das spez. Gewicht der Mischung

[1]) Bezüglich der Literatur über die Blutplättchen vergl. man: LILIENFELD, Hämatolog. Unters. Arch. f. (Anat. u.) Physiol. 1892 und: Leukozyten und Blutgerinnung, Verhandl. d. physiol. Gesellsch. zu Berlin 1892. Vergl. ferner MOSEN, Arch. f. (Anat. u.) Physiol. 1893 und MALYs Jahresb. **30** u. **31**.

[2]) LLOYD JONES, Journ. of Physiol. **8**; HAMMERSCHLAG, Wien klin. Wochenschr. 1890 und Zeitschr. f. klin. Med. **20**.

Bestimmung des spez. Gewichtes.

mit einem Aräometer bestimmt. Die Methode ist allerdings nicht ganz genau; man muss rasch arbeiten, und es sind auch andere Kautelen nötig, bezüglich derer auf die Arbeiten von L. Zuntz und A. Levy[1]) hingewiesen wird.

Die Reaktion des Blutes ist gegen Lackmus alkalisch. Der Gehalt des frischen, nicht defibrinierten Blutes an titrierbarem Alkali, als Na_2CO_3 berechnet, beträgt nach Loewy beim Hunde, Pferde und Menschen bezw. 4,93. 4,43 und 5,95 p. m. Nach Strauss kann man für normales Menschenblut als Mittel etwa 4,3 p. m. Na_2CO_3 berechnen. Zahlen unter 3,3 p. m. wie über 5,3 p. m. sind nach ihm als pathologisch zu betrachten. v. Jaksch fand beim Menschen einen Alkaligehalt von 3,38 bis 3,90 p. m. und Brandenburg 3. p. m. NaOH (= 3,98 p. m. Na_2CO_3). Die alkalische Reaktion nimmt ausserhalb des Körpers an Intensität ab und zwar um so schneller, je grösser die ursprüngliche Alkaleszenz war. Dies rührt von einer in dem gelassenen Blute stattfindenden Säurebildung her, an welcher die roten Blutkörperchen in irgend einer Weise beteiligt zu sein scheinen. Nach starker Muskeltätigkeit soll die Alkaleszenz angeblich abnehmen (Peiper, Cohnstein) und ebenso nimmt sie nach anhaltender Einnahme von Säure ab (Lassar, Freudberg u. a.[2]). Auf Grund der Untersuchungen von R. Allers und S. Bondi[3]) soll bei Vergiftung mit Salzsäure beim Kaninchen hierbei die Relation zwischen Kalk und den übrigen Basen durch eine relativ starke Zunahme des ersteren geändert werden.

Alkaleszenz des Blutes.

Über die Alkaleszenz in Krankheiten liegen zahlreiche Untersuchungen vor; da man aber bisher keine allgemein als zuverlässig anerkannte Methode zur Bestimmung der Blutalkaleszenz kennt, und da das Resultat wesentlich von der Wahl der Indikatoren abhängig ist, sind diese Untersuchungen, wie auch die über die physiologische Alkaleszenz, einer weiteren Prüfung bedürftig[4]). Hierzu kommt noch, was aus dem oben über die Alkaleszenzbestimmung im Blutserum Gesagten hervorgeht, dass man nur das titrierbare Alkali, nicht aber die wahre, durch Hydroxylionen bedingte Alkaleszenz bestimmt hat. Diese wahre Alkaleszenz ist wie oben bemerkt so gering, dass das Blut als eine nahezu neutrale Flüssigkeit anzusehen ist. Für das Zustandekommen dieses Zustandes,

Blutalkaleszenz.

---

[1]) Zuntz, Pflügers Arch. **66**; Levy, Proc. Roy. Soc. **71**.

[2]) Loewy, Pflügers Arch. **58**, wo man auch Literaturhinweise findet. H. Strauss, Zeitschr. f. klin. Med. **30**; v. Jaksch ebenda **13**; Peiper, Virchows Arch. **116**; Cohnstein ebenda **130**, wo auch die Arbeiten anderer, wie Minkowski, Zuntz und Geppert zitiert sind; Freudberg ebenda **125** (Literaturangaben); vergl. auch Weiss, Zeitschr. f. physiol. Chem. **38**; Brandenburg, Zeitschr. f. Klin.-Med. **45**.

[3]) Bioch. Zeitschr. **6**.

[4]) Über die Methoden der Alkaleszenzbestimmung vergl. man, ausser den eben zitierten Autoren, v. Jaksch, klin. Diagnostik; v. Limbeck, Wien. med. Blätter **18**; Wright, The Lancet 1897; Biernacki, Beiträge zur Pneumatologie etc., Zeitschr. f. klin. Med. **31** u. **32**; Hamburger, Eine Methode zur Trennung etc., Arch. f. (Anat. u.) Physiol. 1898. Vergl. auch Malys Jahresb. **29**, **30**, **31**. Salaskin u. Pupkin, Zeitschr. f. physiol. Chem. **42** und O. Folin ebenda **43**; T. Laitinen, Hammarsten-Festschr. 1906; N. v. Westenrijk, Arch. f. exp. Path. u. Pharm. Suppl. 1908, Schmiedeberg-Festschr.

wie für die Regulation der Reaktion des Blutes, sind, wie L. J. Henderson[1]) näher auseinandergesetzt hat, die Kohlensäure, das Alkalibikarbonat und das Mono- und Diphosphat von besonderer Bedeutung.

Das Alkali des Blutes findet sich ausser als Karbonat und Phosphat auch als Verbindungen mit Eiweiss, bezw. Hämoglobin. Jenes Alkali wird oft als leicht diffusibles, dieses als nicht oder schwer diffusibles Alkali bezeichnet (vergl. oben S. 257). Die Menge des ersteren im normalen Menschenblute ist nach Brandenburg etwa $^1/_5$ von dem Gesamtalkali. Sowohl das leicht wie das schwer diffusible Alkali ist auf Blutkörperchen und Plasma verteilt, und die Blutkörperchen sind, wie es scheint, reicher an schwer diffusiblem Alkali als das Plasma bezw. Serum. Diese Verteilung kann indessen unter dem Einflusse von selbst sehr kleinen Säuremengen, auch Kohlensäure, und folglich auch, wie Zuntz, Loewy und Zuntz, Hamburger, Limbeck und Gürber[2]) gezeigt haben, unter dem Einflusse des respiratorischen Gaswechsels verändert werden. Durch die Einwirkung der Kohlensäure geben die Blutkörperchen einen Teil des an Eiweiss gebundenen Alkalis an das Serum ab, welches infolge hiervon stärker alkalisch wird. Das Gleichgewicht der osmotischen Spannung in den Blutkörperchen und im Serum wird hierdurch gestört; die Blutkörperchen quellen auf, indem sie Wasser aus dem Serum aufnehmen, und das letztere wird hierdurch mehr konzentriert und reicher an Alkali, Eiweiss und Zucker. Unter dem Einflusse des Sauerstoffes nehmen die Blutkörperchen ihre ursprüngliche Form wieder an und die obigen Veränderungen gehen zurück. Dementsprechend sind auch die Blutkörperchen weniger bikonkav und von kleinerem Durchmesser im venösen als im arteriellen Blute (Hamburger).

Verteilung des Alkalis.

Blutkörperchen und Kohlensäure.

Diese Verhältnisse haben dann v. Koranyi und Bence[3]) weiter studiert und sie haben die Beziehungen, welche zwischen Änderungen des Blutkörperchenvolumens, der elektrischen Leitfähigkeit, der Refraktion des Serums und der Viskosität des Blutes bestehen, untersucht. Mit steigendem Kohlensäuregehalt nimmt der Brechungskoeffizient des Serums zu, während er am kleinsten ist, wenn das Blut reich an Sauerstoff und arm an Kohlensäure ist. Sie fassen dies als eine Säurewirkung auf, indem nach Säurezusatz eine ähnliche Zunahme, durch Zusatz von Lauge dagegen eine ähnliche Abnahme des Brechungskoeffizienten des Serums wie durch CO_2, bezw. einen O-Strom herbeigeführt wird. Mit steigendem Kohlensäuregehalt nimmt die Leitfähigkeit des Blutes ab; die Viskosität des Blutes ist dagegen am grössten, wenn das Blut an Kohlensäure am reichsten ist. Wird die CO_2, durch O ausgetrieben, so nimmt die Viskosität bis zu einem Minimum ab, um nach weiterer Sauerstoffzufuhr wieder zu-

Wirkung von Sauerstoff und Kohlensäure.

[1]) Amer. Journ. of Physiol. **21** (1908).

[2]) Zuntz in Hermanns Handb. der Physiol. **4**, Abt. 2. Loewy u. Zuntz, Pflügers Arch. **58**; Hamburger, Arch. f. (Anat. u.) Physiol. 1894 u. 1898 und Zeitschr. f. Biol. **28** u. **35**; v. Limbeck, Arch. f. exp. Path. u. Pharm. **35**; Gürber, Sitz.-Ber. d. phys. med. Gesellsch. zu Würzburg 1895.

[3]) Pflügers Arch. **110**.

zunehmen. Die Veränderungen der Viskosität[1]) des Blutes verlaufen im grossen und ganzen den Volumensänderungen der Blutkörperchen parallel, und die Änderung der Viskosität, welche durch die Entfernung der Kohlensäure bewirkt wird, führen v. KORANYI und BENCE auf veränderte elektrische Ladung der Blutkörperchen zurück.

Die Farbe des Blutes ist rot, hell scharlachrot in den Arterien und dunkel blaurot in den Venen. Das sauerstoffhaltige Blut ist dichroitisch, in auffallendem Lichte dunkelrot, in durchfallendem grün. Der Blutfarbstoff findet sich in den Blutkörperchen. Das Blut ist aus diesem Grunde in dünnen Schichten undurchsichtig oder, wie man oft sagt, „deckfarbig". Wird auf irgend eine der obengenannten Weisen (vergl. S. 262 u. 264) das Hämoglobin von dem Stroma getrennt und von der Blutflüssigkeit gelöst, so wird das Blut durchsichtig und verhält sich somit als eine „Lackfarbe"[2]). Es wird nun weniger Licht aus seinem Inneren heraus reflektiert, und das durchsichtige Blut ist deshalb in dickeren Schichten dunkler. Werden umgekehrt durch Zusatz von Salzlösung die Blutkörperchen zum Schrumpfen gebracht, so wird mehr Licht als vorher reflektiert und die Farbe erscheint heller. Ein grösserer Reichtum an roten Blutkörperchen macht das Blut dunkler, wogegen es durch Verdünnung mit Serum oder bei grossem Gehalte an farblosen Blutkörperchen heller wird. Die verschiedene Farbe des arteriellen und venösen Blutes rührt wesentlich von dem verschiedenen Gasgehalte dieser zwei Blutarten, bezw. von ihrem verschiedenen Gehalte an Oxyhämoglobin und Hämoglobin, her.

Deckfarbe und Lackfarbe.

Die auffallendste Eigenschaft des Blutes besteht darin, dass es binnen mehr oder weniger kurzer Zeit, im allgemeinen aber sehr bald nach dem Aderlasse gerinnt. Verschiedene Blutarten gerinnen mit verschiedener Geschwindigkeit; in dem Menschenblute treten aber die ersten deutlichen Zeichen einer Gerinnung nach etwa 2—3 Minuten auf, und binnen 7—8 Minuten ist das Blut durch und durch in eine gallertähnliche Masse umgewandelt. Bei mehr langsamer Gerinnung gewinnen die roten Blutkörperchen Zeit, vor der Gerinnung mehr oder weniger stark nach unten zu sinken, und der Blutkuchen zeigt dann eine obere, mehr oder weniger mächtige, gelbgraue oder rötlich-graue, aus Faserstoff mit eingeschlossenen, hauptsächlich farblosen Blutkörperchen bestehende Schicht. Diese Schicht hat man Crusta inflammatoria oder phlogistica genannt, weil sie besonders bei inflammatorischen Prozessen beobachtet und als für solche charakteristisch angesehen worden ist. Diese Crusta oder „Speckhaut" ist indessen für keine besondere Krankheit charakteristisch und sie kommt überhaupt dann vor, wenn das Blut langsamer als sonst gerinnt oder

Gerinnung des Blutes.

Speckhaut.

[1]) Bezüglich der Viskosität des Blutes und die zugehörige Literatur wird auf grössere Werke und auf den Aufsatz von R. HÖBER in OPPENHEIMERS Handb. der Bioch. Bd. 2 2. S. 12—18 hingewiesen.

[2]) Gegen die allgemein üblichen Ausdrücke „deckfarbig" und „Lackfarbe" sind von R. DU BOIS-REYMOND in sprachlicher Hinsicht Einwände erhoben worden. Zentralbl. f. Physiol. **19**, S. 65.

die Blutkörperchen rascher als gewöhnlich heruntersinken. Eine Speckhaut beobachtet man deshalb auch oft in dem langsam gerinnenden Pferdeblute. Das Blut der Kapillaren soll gerinnungsunfähig sein.

Die Gerinnung wird verzögert durch Abkühlen, durch Verminderung des Sauerstoff- und Vermehrung des Kohlensäuregehaltes, weshalb auch das venöse Blut und in noch höherem Grade das Erstickungsblut langsamer als das arterielle Blut gerinnt. Durch Zusatz von Säuren, Alkalien oder Ammoniak, selbst in geringen Mengen, von konzentrierten Lösungen neutraler Salze der Alkalien und alkalischen Erden, von Alkalioxalaten oder Fluoriden, ferner von Hühnereiweiss, Zucker- oder Gummilösung, Glyzerin und einigen anderen Stoffen oder von viel Wasser wie auch durch Auffangen des Blutes in Öl kann die Gerinnung verzögert oder verhindert werden. Durch Einspritzen in das zirkulierende Blut von Albumoselösung oder Blutegelinfus, welch letzteres auch auf das eben gelassene Blut einwirkt, wie auch von Schlangengift (Kobragift) und Bakterientoxinen kann die Gerinnung verhindert werden. Beschleunigt wird dagegen die Gerinnung durch Erhöhung der Temperatur, durch Berührung mit fremden Körpern, an welchen das Blut adhäriert, durch Umrühren oder Schlagen desselben, durch Luftzutritt, durch Verdünnung mit kleinen Mengen Wasser, durch Zusatz von Platinmohr oder feingepulverter Kohle, Zusatz von lackfarbenem Blute, welches jedoch nicht durch den gelösten Blutfarbstoff sondern durch die Stromata der Blutkörperchen wirkt, und ferner durch Zusatz von gewissen Schlangengiften, von Lymphdrüsenleukozyten oder einem kochsalzhaltigen Wasserextrakte auf Lymphdrüsen, Hoden, Thymus und verschiedene andere Organe (Delezenne, Wright, Arthus[1]) u. a.).

Verzögerte oder verhinderte Gerinnung.

Beschleunigte Gerinnung.

Eine wichtige Frage ist die, warum das in den Gefässen kreisende Blut flüssig bleibt, während das gelassene Blut der Gerinnung rasch anheimfällt. Den Grund hierzu sucht man allgemein in dem Umstande, dass das letztere dem Einflusse der lebendigen, unverletzten Gefässwand entzogen wird. Für diese Ansicht sprechen auch die Beobachtungen mehrerer Forscher. Durch Beobachtungen von Hewson, Lister und Fredericq weiss man, dass wenn eine an zwei Stellen unterbundene, mit Blut gefüllte Vene herauspräpariert wird, das in ihr enthaltene Blut längere Zeit flüssig bleiben kann. Brücke[2]) liess ein ausgeschnittenes, mit Blut gefülltes Schildkrötenherz bei 0° C arbeiten und er fand das Blut nach mehreren Tagen ungeronnen. Das aus einem anderen Herzen entleerte, über Quecksilber aufgesammelte Blut gerann dagegen rasch. In einem toten Herzen, wie auch in toten Blutgefässen, gerinnt das Blut bald und ebenso gerinnt es, wenn die Gefässwand durch pathologische Prozesse verändert worden ist.

Bedeutung der Gefässwand für das Flüssigbleiben des Blutes.

[1]) Delezenne, Arch. de Physiol. (5) 8; Wright, Journ. of Physiol. 28; Arthus, Journ. de Physiol. et Pathol. 4.

[2]) Hewsons Works, ed. by Gulliver, London 1876, zitiert nach Gamgee, Text Book of physiol. Chem. 1. 1880. Lister, zitiert nach Gamgee ebenda. Fredericq, Recherches sur la constitution du plasma sanguin Gand 1878. Brücke, Virchows Arch. 12.

Welcher Art ist nun dieser, von der Gefässwand ausgehende Einfluss auf das Flüssigbleiben des kreisenden Blutes? Freund hat gefunden, dass das Blut flüssig bleibt, wenn es durch eine gefettete Kanüle unter Öl oder in mit Vaselin ausgegossene Gefässe aufgefangen wird. Wird das in ein eingefettetes Gefäss aufgefangene Blut mit einem eingeölten Glasstabe geschlagen, so gerinnt es nicht, gerinnt aber rasch beim Schlagen mit einem uneingefetteten Glasstabe oder wenn es in ein nicht eingefettetes Gefäss gegossen wird. Die Nichtgerinnung des Blutes beim Auffangen desselben unter Öl ist später von Haycraft und Carlier u. a. bestätigt worden. Freund fand durch weitere Versuche, dass die Austrocknung der obersten Blutschichte oder die Verunreinigung mit geringen Staubmengen sogar im Vaselingefässe die Gerinnung hervorrief. Nach Freund[1]) ist es also das Vorhandensein von Adhäsion zwischen dem Blute und einer Fremdsubstanz — und als solche wirkt auch die krankhaft veränderte Gefässwand — welches den Anstoss zur Gerinnung gibt, während der Mangel an Adhäsion das Blut vor der Gerinnung schützt. Man ist nun allgemein der Ansicht gewesen, dass es hierbei um eine Adhäsion der Formelemente sich handelte; aber dem gegenüber haben Bordet und Gengou[2]) gezeigt, dass ein von allen Formelementen durch starkes Zentrifugieren befreites Plasma, welches in einem paraffinierten Gefässe ungeronnen bleibt, in ein nicht paraffiniertes Gefäss übergeführt dagegen gerinnt. Die Adhäsion des Plasmas an einem Fremdkörper kann also auch bei Abwesenheit von Formelementen den Anstoss zur Gerinnung geben; dass aber die Adhäsion der Formelemente trotzdem von grosser Bedeutung ist, lässt sich nicht leugnen und wird auch allgemein angenommen. Bei dieser Adhäsion unterliegen nun, wie man annimmt, die Formelemente gewissen Veränderungen, welche in bestimmter Beziehung zu der Gerinnung zu stehen scheinen.

Bedeutung der Adhäsion für die Gerinnung.

Über die Art dieser Veränderungen gehen die Ansichten leider sehr auseinander. Nach Alex. Schmidt[3]) und der Dorpaterschule findet bei der Gerinnung ein massenhafter Zerfall von weissen Blutkörperchen, namentlich von polynukleären Leukozyten statt, und dabei sollen für die Faserstoffgerinnung wichtige Bestandteile derselben in das Plasma übertreten. Eine direkte Beziehung zwischen dem Zugrundegehen von Leukozyten und der Gerinnung wird jedoch von vielen Forschern geleugnet und nach anderen ist das Wesentliche nicht ein Zerfall der weissen Blutkörperchen, welcher jedenfalls nicht in dem von Alex. Schmidt behaupteten Umfange vorkommen dürfte, sondern vielmehr ein Austritt von Bestandteilen aus den Zellen in das Plasma, ein Vorgang,

Veränderungen der Formelemente.

[1]) Freund, Wien. med. Jahrb. 1886. Haycraft und Carlier, Journ. of Anat. and Physiol. **22**.

[2]) Annal. de l'Institut Pasteur **17**.

[3]) Pflügers Arch. **11**. Die Arbeiten Alex. Schmidts finden sich sonst im Arch. f. (Anat. u.) Physiol. 1861 u. 1862; Pflügers Arch. **6**, **9**, **11**, **13**. Vergl. besonders Alex. Schmidt: Zur Blutlehre. Leipzig 1892, wo auch die Arbeiten seiner Schüler referiert sind, und weitere Beiträge zur Blutlehre 1895.

der von Löwit[1]) als „Plasmoschise“ bezeichnet wurde. Ein Austritt von Bestandteilen aus den Zellen vor der Gerinnung darf übrigens nicht ohne weiteres als ein Absterbephänomen angesehen werden, denn es kann hier ebenso gut um einen sekretorischen Vorgang sich handeln (Arthus, Morawitz, Dastre)[2]). Auch den Blutplättchen hat man eine grosse Bedeutung für die Gerinnung zugeschrieben, indem sie nach einigen Forschern (Bizzozero, Lilienfeld, Schwalbe, Morawitz, Bürker) dieselbe einleiten, beschleunigen oder überhaupt ermöglichen, nach anderen dagegen (Petrone) verhindern sollen[3]).

Eine ganz besondere Stellung zu dieser Frage hatte allerdings Wooldridge[4]) eingenommen, indem er nämlich den Formelementen nur eine sehr untergeordnete Bedeutung für die Gerinnung zuerkannte. Wie er gefunden hatte, kann nämlich ein Peptonplasma, welches durch Zentrifugieren von sämtlichen Formbestandteilen befreit worden ist, reichliche Mengen von Faserstoff liefern, wenn es nur nicht von einer, beim Abkühlen ausfallenden Substanz getrennt wird. Diese Substanz, welche von Wooldridge A-Fibrinogen genannt wurde, ist indessen allem Anscheine nach ein unreines Nukleoproteid, welches nach der einstimmigen Ansicht mehrerer Forscher von den Formelementen des Blutes, sei es den Blutplättchen oder den Leukozyten, stammt, und die Erfahrungen Wooldridges widersprechen also eigentlich nicht der allgemein akzeptierten Ansicht von der grossen Bedeutung der Formelemente des Blutes für die Gerinnung desselben. Wooldridges Ansicht.

Über die Art derjenigen Stoffe, welehe aus den Formelementen des Blutes vor und bei der Gerinnung austreten, sind die Ansichten ebenfalls sehr geteilt.

Nach Alex. Schmidt enthalten die Leukozyten, wie die Zellen überhaupt, zwei Hauptgruppen von Bestandteilen, von denen die einen beschleunigend, die anderen dagegen verlangsamend oder hemmend auf die Gerinnung wirken. Jene können aus den Zellen mit Alkohol extrahiert werden, diese dagegen nicht. Das Blutplasma enthält nach Schmidt höchstens Spuren von Thrombin, enthält aber die Vorstufe desselben, das Prothrombin. Die gerinnungsbeschleunigenden Stoffe sind selbst weder Thrombin noch Prothrombin und sie wirken in der Weise, dass sie das Thrombin aus dem Prothrombin abspalten. Aus diesem Grunde werden sie von Alex. Schmidt zymoplastische Substanzen genannt. Die Natur dieser Stoffe ist unbekannt und namentlich über ihre Beziehung zu den von anderen Forschern als zymoplastisch wirksam anerkannten Kalksalzen hat Schmidt keine Mitteilungen gemacht. Alex. Schmidts Theorie.

Die in Alkohol-Äther unlöslichen, gerinnungshemmenden Bestandteile der Zellen sind Proteide, die Schmidt Zytoglobin und Präglobulin genannt hat. Die gerinnungshemmende Wirkung dieser Stoffe kann durch Zusatz der zymoplastischen

---

[1]) Wien. Sitz.-Ber. **89** u. **90** und Prager med. Wochenschr. 1889. (Referiert in Zentralbl. f. d. med. Wiss. **28** (1890), S. 265.)

[2]) Morawitz, Hofmeisters Beiträge **5**; Arthus, Compt. rend. soc. biol. **55**; Dastre ebenda **55**.

[3]) Vergl. Fussnote 1, S. 291. Ferner: Schwalbe, Unters. z. Blutgerinnung etc., Braunschweig 1900; Morawitz, Deutsch. Arch. f. klin. Med. **79** u. Hofmeisters Beiträge **4** u. **5**; Bürker, Pflügers Arch. **102** und Zentralbl. f. Physiol. **21**; Petrone, Malys Jahresb. **31**, S. 170.

[4]) Die Gerinnung des Blutes (herausgegeben von M. v. Frey, Leipzig 1891).

Substanzen aufgehoben werden, und bei der nun stattfindenden Gerinnung wird die Ausbeute an Fibrin bedeutend grösser als bei Abwesenheit der gerinnungshemmenden Proteide. Diese letzteren liefern also das stoffliche Material, aus welchem zuletzt der Faserstoff hervorgeht. Der Vorgang ist nach Schmidt hierbei folgender. Aus dem Präglobulin spaltet sich erst Serumglobulin und aus diesem letzteren darauf das Fibrinogen ab, aus welchem dann das Fibrin entsteht. Die Aufgabe des Thrombins soll zweierlei Art sein. Das Thrombin soll nämlich erst das Fibrinogen aus dem Paraglobulin abspalten und dann das Fibrinogen in Fibrin umsetzen. Die Annahme einer Fibrinogenabspaltung aus dem Paraglobulin ist indessen eine nicht begründete, sehr unwahrscheinliche Annahme.

Theorie von Alex. Schmidt.

Während des Lebens ist nach Schmidt die gerinnungshemmende Wirkung der Zellen die vorherrschende, während ausserhalb des Körpers oder bei der Berührung mit Fremdkörpern die gerinnungsbeschleunigende Wirkung vorzugsweise zur Geltung kommt. Die Parenchymmassen der Organe und Gewebe, durch welche das Blut in den Kapillaren fliesst, sind nach ihm diejenigen mächtigen Zellenmassen, welche in erster Linie das Flüssigbleiben des Blutes bedingen.

Für die Ansicht, dass in den Formelementen des Blutes sowohl gerinnungshemmende wie gerinnungserregende Stoffe vorkommen, hatte Lilienfeld weitere Beweise geliefert. Bezüglich der Natur dieser Stoffe wich er indessen bedeutend von Alex. Schmidt ab. Während nach dem letztgenannten Forscher die Gerinnungserreger in Alkohol lösliche Stoffe sind und die mit Alkohol erschöpften Proteide nur gerinnungshemmend wirken, soll nach Lilienfeld dagegen sowohl die gerinnungserregende als die gerinnungshemmende Substanz in einem Nukleoproteide, dem Nukleohiston, enthalten sein. Das Nukleohiston spaltet sich leicht in Leukonuklein und Histon, von denen jenes als Gerinnungserreger wirkt, während dieses sowohl intravaskulär, dem Blutgefässsystem einverleibt, als extravaskulär dem Blute seine Gerinnungsfähigkeit raubt. In das Blutgefässsystem gebracht, spaltet sich das Nukleohiston im Tierkörper in seine beiden Komponenten. Es ruft deshalb einerseits ausgedehnte Gerinnungen hervor und andererseits macht es den Rest des Blutes ungerinnbar. Diese Theorie entbehrt indessen, ebenso wie die von Alex. Schmidt, einer hinreichend sicheren tatsächlichen Grundlage und sie dürfte wohl nunmehr verlassen sein.

Theorie von Lilienfeld.

Schon vor längerer Zeit hat Brücke gezeigt, dass der Faserstoff eine kalziumphosphathaltige Asche liefert. Dass die Kalksalze die Gerinnung beschleunigen oder in fermentarmen Flüssigkeiten sogar hervorrufen können, ist eine durch die Untersuchungen von Hammarsten, Green, Ringer und Sainsbury seit längerer Zeit bekannte Tatsache; aber erst durch die wichtigen Untersuchungen von Arthus und Pagès ist die Notwendigkeit der Kalksalze für die Gerinnung des Blutes oder Plasmas sicher bewiesen worden. Neuere Unter-

Bedeutung der Kalksalze.

suchungen von SABBATANI[1]) zeigen auch die Notwendigkeit der Kalziumsalze oder der freien Kalziumionen, ohne dass hierdurch jedoch die Wirkungsweise des Kalziums bei der Gerinnung aufgeklärt worden ist.

Theorie von Arthus.

Nach einer früher allgemein akzeptierten, von ARTHUS und PAGÈS herrührenden Ansicht sollten die löslichen, durch Oxalat fällbaren Kalksalze notwendige Bedingnisse für die fermentative Umwandlung des Fibrinogens sein, indem nämlich das Thrombin bei Abwesenheit von löslichem Kalksalz unwirksam sein sollte. Diese Ansicht ist indessen, wie die Untersuchungen von ALEX. SCHMIDT, PEKELHARING und HAMMARSTEN[2]) gezeigt haben, unhaltbar. Das Thrombin wirkt nämlich sowohl bei Ab- wie bei Anwesenheit von fällbarem Kalksalz.

Theorie von Lilienfeld.

Die Theorie von LILIENFELD, der zufolge das Leukonukleïn aus dem Fibrinogen eine Proteinsubstanz, das Thrombosin, abspalten würde, welche darauf mit dem vorhandenen Kalke als eine unlösliche Verbindung, Thrombosinkalk (Fibrin), sich ausscheidet, ist ebenfalls, wie HAMMARSTEN, SCHÄFER und CRAMER[3]) gezeigt haben, unrichtig. Das Thrombosin LILIENFELDS ist nichts anderes als Fibrinogen, welches in kochsalzarmer oder -freier Lösung von einem Kalksalz gefällt wird.

Nach PEKELHARING[4]) ist das Thrombin die Kalkverbindung des Prothrombins, und man könnte deshalb auch geneigt sein, das Wesen der Gerinnung in einer Überführung von Kalk auf das Fibrinogen und der Ausscheidung der unlöslichen Kalkverbindung, des Fibrins, zu suchen. Hiergegen kann man indessen unter anderem einwenden, dass man das Fibrin, wenn auch noch nicht absolut kalkfrei jedoch so arm an Kalk erhalten hat (HAMMARSTEN)[5]), dass, wenn der Kalk dem Fibrinmoleküle angehörte, das Fibrinmolekül mehr als zehnmal grösser als das Hämoglobinmolekül sein sollte, was nicht anzunehmen ist. Es spricht dies, wie viele andere Beobachtungen, entschieden dafür, dass der Kalk eher von dem Fibrinogen nur mit niedergerissen wird.

Bedeutung der Kalksalze.

Wenn der Kalk also für die Umwandlung des Fibrinogens in Fibrin bei Gegenwart von Thrombin ohne Bedeutung zu sein scheint, so widerspricht dies jedoch, wie oben bemerkt, nicht der Beobachtung von ARTHUS und PAGÈS von der Unentbehrlichkeit der Kalksalze für die Gerinnung des Blutes und des Plasmas. Es ist wohl nämlich nunmehr sicher, dass die Kalksalze, in Übereinstimmung mit der Annahme PEKELHARINGS, notwendige Bedingnisse für die Entstehung des Thrombins sind.

Notwendige Bedingungen für die Blutgerinnung.

Versucht man eine Zusammenfassung der in dem Vorigen angeführten, einander zum Teil widersprechenden etwas älteren Untersuchungen und Ansichten zu machen, so dürfte man wohl folgendes als das Wesentlichste ansehen können. Für die Gerinnung sind in erster Linie zwei Stoffe erforderlich, das Fibrinogen und das Thrombin. Das Fibrinogen ist in dem Plasma präformiert vorhanden. Das Thrombin kommt dagegen im lebendigen Blute nicht, wenigstens nicht in

[1]) HAMMARSTEN, Nova Acta reg. Soc. Scient. Upsal. (3) **10** 1879. GREEN, Journ. of Physiol. **8**; RINGER und SAINSBURY ebenda **11** u. **12**; ARTHUS et PAGÈS und ARTHUS, vergl. Fussnote 4, S. 239 und HAMMARSTEN, Zeitschr. f. physiol. Chem. **22**; SABBATANI zit. nach Zentralbl. f. Physiol. **16**, S. 665.

[2]) HAMMARSTEN, Zeitschr. f. physiol. Chem. **22**, wo die anderen Forscher zitiert sind.

[3]) HAMMARSTEN l. c.; SCHÄFER, Journ. of Physiol. **17**; CRAMER, Zeitschr. f. physiol. Chem. **23**.

[4]) Vergl. Fussnote 4, S. 244 und besonders VIRCHOW-Festschr. **1**. 1891.

[5]) Zeitschr. f. physiol. Chem. **28**.

nennenswerter Menge als solches vor, sondern wird aus einer anderen Substanz, dem Prothrombin, gebildet. Für das Zustandekommen dieser Thrombinbildung ist die Gegenwart von Kalksalzen notwendig, während die letzteren für die enzymatische Umwandlung des Fibrinogens in Fibrin nicht notwendig sind. Für die Entstehung des Thrombins aus seiner Muttersubstanz sind aber ausser den Kalksalzen auch andere, zymoplastisch wirkende Substanzen, die in irgend einer Beziehung zu den Formelementen des Blutes stehen, notwendig.

Die noch unaufgeklärten oder streitigen Fragen betreffen also in erster Linie die Thrombinbildung und die Beziehung der Formelemente zu derselben.

Eine solche, noch strittige Frage ist die, ob die Muttersubstanz des Thrombins in dem Plasma des zirkulierenden Blutes enthalten ist oder ob sie einen der Stoffe darstellt, welche vor der Gerinnung aus den Formelementen heraustreten. In dieser Hinsicht stehen zwei Ansichten einander gegenüber,

Plasma und Prothrombin.

nämlich die von Alex. Schmidt und die von Pekelharing. Nach Alexander Schmidt kommt das Prothrombin in dem zirkulierenden Plasma präformiert vor und es wird von den aus den Formelementen heraustretenden zymoplastischen Substanzen in Thrombin umgewandelt. Pekelharing ist dagegen der Ansicht, dass das Blutplasma keine nennenswerten Mengen Prothrombin enthält. Dieser Stoff tritt nach ihm vor der Gerinnung aus den Formelementen in das Plasma über und wird durch die Kalksalze desselben in Thrombin umgewandelt. Das zugunsten dieser Ansicht angeführte Verhalten des durch Blutegelinfus flüssig gehaltenen Blutplasmas, dass es nämlich nicht nach Zusatz von Kalksalzen, wohl aber nach Zusatz von Prothrombinlösung gerinnt, ist indessen nicht ganz beweisend. Das Blutegelextrakt enthält nämlich einen Stoff, das Hirudin, welches nach Morawitz ein Antikörper des Thrombins ist und dasselbe quantitativ neutralisiert. Durch Zusatz von Prothrombin kann also neues Thrombin entstehen, welches, wenn das Hirudin in nicht zu grossem Überschuss vorhanden ist, zur Wirkung kommen kann.

Für die Abwesenheit von Prothrombin im zirkulierenden Plasma sprach eher das Verhalten des Fluornatriumplasmas. Solches Plasma enthält nach Arthus kein Prothrombin, eine Angabe, die von Morawitz insoferne bestätigt worden ist, als nach ihm das Fluoridplasma um so weniger Prothrombin enthält je weniger verändert das Blut in die Fluornatriumlösung einfliesst. Man kann

Anwesenheit von Prothrombin im Plasma.

auch nach ihm, wenigstens bisweilen, ein Fluoridplasma gewinnen, welches kein Prothrombin enthält. Diesen Beobachtungen gegenüber steht indessen die Behauptung von Fuld wie von Schittenhelm und Bodong, dass das Fluoridplasma Prothrombin enthält. Da ferner Bordet und Gengou[1]) gezeigt haben, dass der im

[1]) Arthus, Journ. de Physiol. et Pathol. **3** u. **4** und Compt. rend. soc. biol. **56**. Die Arbeiten von Morawitz findet man in Hofmeisters Beiträge **4** u. **5** und Deutsch. Arch. f. klin. Med. **79** u. **80** und in Handb. der Bioch. von Oppenheimer Bd. **2**; Fuld, Zentralbl. f. Physiol. **17**, S. 529, mit Spiro, Hofmeisters Beiträge **5**; Schittenhelm u. Bodong, Arch. f. exp. Path u. Pharm. **54**; Bordet u. Gengou, Annal. Instit. Pasteur **18**. Die neuere Literatur findet man bei Loeb, Bioch. Zentralbl. Bd. **6**, S. 907.

Fluoridplasma entstehende Niederschlag das Prothrombin mit niederreissen kann, sind die Beobachtungen von Arthus und Morawitz in diesem Punkte nicht völlig beweiskräftig, und Morawitz ist nunmehr auch der Ansicht, dass das Prothrombin im Plasma präformiert vorkommt. Derselben Ansicht ist auch Nolf[1]), und gegenwärtig betrachtet man wohl allgemein das Prothrombin oder, wie man es nunmehr auch nennt, das Thrombogen (Morawitz, Nolf) als einen präformierten Bestandteil des Plasmas. Das von Arthus beobachtete Fehlen des Prothrombins im Peritonealtranssudate vom Pferd dürfte auch schwerlich als schwerwiegender Beweis gegen das Vorkommen dieses Stoffes im Blutplasma herangezogen werden können. Prothrombin.

Wenn man also nunmehr ziemlich einig über das Vorkommen von mindestens drei Stoffen — Fibrinogen, Prothrombin (Thrombogen) und Kalksalzen — in dem Plasma ist, so frägt es sich demnächst, wie die Thrombinbildung aus dem Thrombogen zustande kommt. Hier kommen nun die zymoplastischen Substanzen in Betracht, und der Ausgangspunkt der neuen Untersuchungen war die seit langem bekannte, vorher besonders von Delezenne am Vogelblutplasma studierte, gerinnungsbeschleunigende Wirkung verschiedener Gewebsextrakte. Über die Natur und Wirkungsweise der wirksamen Bestandteile dieser Extrakte ist man leider nicht einig. Nach Morawitz ist aber der wirksame Stoff nicht Thrombin, sondern eine andere, von ihm Thrombokinase genannte Substanz, welche neben den Kalksalzen für die Umwandlung des Prothrombins (des Thrombogens nach Morawitz) notwendig sein soll. Die Produktion von Thrombokinase ist nach Morawitz eine allgemeine Eigenschaft des Protoplasmas und kommt also auch den Leukozyten (und Blutplättchen) zu. Zur Erzeugung des Thrombins sind also nach seiner Ansicht 3 Substanzen notwendig, nämlich Thrombogen, Thrombokinase und Kalksalze. Das Thrombogen ist jedoch nach Morawitz nicht identisch mit dem Prothrombin (anderer Autoren), welches er α-Prothrombin nennt, sondern ist eine Muttersubstanz des letzteren. Den Vorgang bei der Thrombinbildung kann man sich nach ihm in der Weise vorstellen, dass die Kinase erst das Thrombogen in α-Prothrombin umsetzt, welch letzteres dann durch die Kalksalze in Thrombin (α) übergeführt wird. Entstehung des Thrombins.

Die Thrombokinase soll nicht, wenigstens nicht in nennenswerter Menge in dem zirkulierenden Blute vorhanden sein, sondern wird von den Formelementen geliefert. Der erste Anstoss zu der Gerinnung geht dementsprechend von den letzteren aus und ebenso rührt die gerinnungsbeschleunigende Wirkung der Gewebe oder Gewebsteile, wie oben angegeben, von ihrem Gehalt an Kinase her. Zum Teil beruht sie aber auch darauf, dass die Gewebssäfte die sekretorische Tätigkeit der Formelemente anregen. Thrombokinase.

Zu im wesentlichen ähnlichen Resultaten ist auch Fuld[2]) unabhängig von Morawitz gelangt, er hat aber andere Namen gewählt. Die drei Substanzen

[1]) Arch. internat. de Physiol. **6** 1908.

[2]) Zentralbl. f. Physiol. **17**; Vergl. auch Fuld u. Spiro, Hofmeisters Beiträge **5**.

Thrombogen, Kinase und Thrombin werden von ihm resp. Plasmozym, Zytozym und Holozym genannt. Der Grund, warum das zirkulierende Blut flüssig bleibt, ist nach FULD hauptsächlich der, dass im lebenden Blute das Zytozym nur sehr langsam entsteht und dass das dabei entstandene Ferment (Holozym) rasch in eine unwirksame Form übergeht. Ein weiterer Grund liegt darin, dass das Blut einen Antikörper des Fibrinfermentes enthält. Die schon von ALEX. SCHMIDT gemachte Annahme von gerinnungshemmenden Substanzen (Antithrombinen) im Blute ist auch durch mehrere spätere Beobachtungen von FULD und SPIRO, MORAWITZ LOEB, NOLF, PUGLIESE[1]) u. a. erhärtet worden.

Untersuchungen von Fuld.

Nach der Theorie von MORAWITZ, FULD und SPIRO würde also von den für die Gerinnung notwendigen Substanzen in dem zirkulierenden Blute nur die Thrombokinase (das Zytozym) fehlen, und dies sollte der Grund sein, warum das zirkulierende Blut flüssig bleibt. Der Grund, warum das Plasma keine Thrombokinase enthält, würde aber darin liegen, dass das gesunde Gefässendothel nicht als Reiz auf die Formelemente wirkt und dass die letzteren folglich unter diesen Umständen keine nennenswerte Menge Kinase abgeben. Eine solche Abgabe geschieht erst ausserhalb der Gefässe und zwar rasch in Berührung mit Fremdkörpern. Durch die Einwirkung der Kinase findet nun bei Gegenwart von Kalksalzen (in dem Plasma) die Thrombinbildung aus dem Thrombogen in unbekannter Weise statt und dieses Thrombin wandelt weiter das Fibrinogen in Fibrin um.

Theorie von Morawitz, Fuld und Spiro.

Ein schwach wirkendes, fermentarmes Serum kann durch Zusatz von Alkali oder Säure (ALEX. SCHMIDT, MORAWITZ) reaktiviert werden und hierbei entsteht nach MORAWITZ ein Thrombin (β), welches von dem gewöhnlichen α-Thrombin etwas verschieden ist. Das β-Thrombin entsteht aus einem besonderen β-Prothrombin, welches nie im Plasma, sondern nur im Serum vorkommt. FULD erklärt diese Verhältnisse durch die Annahme, dass das α-Thrombin im Serum in Metazym (β-Prothrombin) übergeht, welches darauf durch Alkali oder Säure in Neozym (= β-Thrombin) übergeführt wird. Tatsache ist es jedenfalls, dass der Gehalt des Serums an Thrombin nach der Gerinnung abnimmt und dass die Thrombinwirkung sowohl durch Zusatz von Alkali oder Säure wie von zymoplastischen Substanzen bedeutend erhöht werden kann. Die obige Annahme von verschiedenen Thrombinen ist jedoch nicht hinreichend begründet und gegen dieselbe sind auch Einwände erhoben worden (PEKELHARING)[2]).

β-Thrombin.

Die Theorie von MORAWITZ, FULD und SPIRO befindet sich allerdings in gutem Einklange mit mehreren Thatsachen, trägt aber der Wirkung der zymoplastischen Substanzen von ALEX. SCHMIDT keine gebührende Rechnung. Die Thrombokinase wird nämlich von Alkohol gefällt und ist nicht hitzebeständig, während die zymoplastischen Substanzen von ALEX. SCHMIDT hitzebeständig und alkohollöslich sind. Die Thrombokinase kann also nicht mit diesen zymoplastischen Substanzen identisch sein, und diese Theorie erklärt also nicht die Wirkung der letzteren. Hierzu kommt noch weiter, dass die Wirkungsweise der Gewebsextrakte unklar und Gegenstand strittiger Ansichten ist. Man kann sagen, dass in der Hauptsache hier zwei Ansichten einander

Zymoplastische Substanzen.

[1]) FULD u. SPIRO l. c.; MORAWITZ l. c.; LOEB, HOFMEISTERS Beiträge **5**; NOLF, Arch. internat. de Physiol. **6**; PUGLIESE, Bioch. Zentralbl. **5**, S. 930.

[2]) Bioch. Zeitschr. **11**.

gegenüberstehen. Nach der einen (Alex. Schmidt, Arthus, Morawitz u. a.) wirken sie nicht wie Fibrinferment, sondern haben eine indirekte Wirkung. Nach der anderen (Pekelharing, Huiskamp, Delezenne und Loeb[1]) sollen sie Thrombin oder jedenfalls analog wirkende Stoffe sein.

L. Loeb[2]), welcher umfassende Untersuchungen über die Blutgerinnung, meistens bei den Krustazeen, ausgeführt hat, ist zu folgender Ansicht gelangt. Die Gerinnung bei den Krustazeen kann nach ihm zweierlei Art sein. Es kann teils eine Agglutination der Amöbozyten und teils eine Fibrinbildung auf Kosten eines Fibrinogens in dem Plasma stattfinden. Diese letztere Gerinnung soll im wesentlichen derselben Art wie die bei Wirbeltieren vorkommende sein. Die hierbei gerinnungserregend wirkende Substanz ist aber auch bei Abwesenheit von Kalksalzen wirksam und verhält sich also wie ein Thrombin. Die Gewebe enthalten gerinnungsbeschleunigende Bestandteile, von Loeb Koaguline genannt, die nicht mit den Koagulinen der Blutgerinnsel und des Blutserums identisch sind, und diese Koaguline sollen ebenfalls, wenn auch nur bei Gegenwart von Kalksalzen (wenn Verf. die Arbeiten Loebs richtig verstanden hat) direkt auf das Fibrinogen koagulierend wirken. Nach Loeb wirken die Gewebskoaguline jedenfalls nicht als Kinasen bei den Wirbellosen, und er findet es auch wenig wahrscheinlich, dass sie bei den Wirbeltieren als Kinasen wirken sollten. Unter günstigen Umständen kann zwar die Kombination von Blut und Gewebskoagulinen stärker wirksam sein als die Summe der Einzelwirkungen. Dass dies von einer Aktivierung durch eine Kinase herrühren sollte, ist allerdings eine Erklärungsmöglichkeit, ist aber nach Loeb nicht bewiesen.

Loebs Untersuchungen.

Die Koaguline aus Blut sind, wie oben erwähnt, nach Loeb verschieden von den Gewebskoagulinen. Die ersteren zeigen keine Spezifität, wenn nicht etwa zwischen Wirbellosen und Wirbeltieren. Die letzteren haben dagegen, in ihrer Wirkung auf das Blut, wenigstens bei voneinander weiter entfernten Tierarten eine gewisse Spezifität.

Spezifität.

Über die Wirkungsweise der, übrigens ihrer Natur nach vollständig unbekannten gerinnungsbeschleunigenden Gewebsbestandteile differieren also die Ansichten bedeutend, und es herrscht überhaupt auf diesem Gebiete eine grosse Unklarheit.

Wenn man annimmt, dass die Thrombokinase nicht im Plasma vorkommt sondern erst unter dem Einflusse eines als Reiz wirkenden Fremdkörpers entsteht, so ist es etwas schwer zu verstehen, warum das, aus einem in paraffinierte Gefässe aufgesammelten, rasch und kräftig zentrifugierten Blute erhaltene, von Formelementen vollständig befreite Plasma in einem paraffinierten Gefässe lange flüssig bleibt, während es in einem gewöhnlichen Glassgefässe gerinnt. Dieser Schwierigkeit wie auch der Wirkung der alkohollöslichen zymoplastischen Substanzen (Alex. Schmidt) hat P. Nolf versucht durch seine Theorie gerecht zu werden.

---

[1]) Huiskamp, Zeitschr. f. physiol. Chem. **34** u. **39**; Delezenne, Arch. de Physiol. 1897; Loeb, Bioch. Zentralbl. **6**, S. 829 u. 889.

[2]) The medic. News, New York 1903 und Virchows Arch. **176**; Hofmeisters Beiträge **5**, **6**, **8**, **9** und Bioch. Zentralbl. **6**, S. 829 u. 889.

Nach Nolf[1]) sind an der Koagulation des Blutes folgende Stoffe direkt beteiligt, nämlich Fibrinogen, Thrombogen, (von ihm früher Hepatothrombin genannt) Thrombozym (= Thrombokinase nach Morawitz) und Kalksalze. Die Gerinnung des Blutes oder Plasmas ist aber nach ihm ein anderer Prozess als die Gerinnung einer Fibrinogenlösung durch Thrombin. Während im letzteren Falle das Thrombin die gerinnungserregende Substanz ist, soll im ersteren Falle das Thrombin, wie schon Wooldridge annahm, ein Produkt der Gerinnung sein. Bei der Gerinnung des Plasmas handelt es sich nach Nolf um eine gegenseitige Ausfällung von den obengenannten drei Kolloiden, Fibrinogen, Thrombogen und Thrombozym, welche alle drei in dem Fibringerinnsel enthalten sind. Das letztere hat dementsprechend keine konstante, sondern eine je nach den relativen Mengenverhältnissen der drei Kolloide wechselnde Zusammensetzung. Bei Gegenwart von nur wenig Fibrinogen entsteht aus den drei Kolloiden (bei Gegenwart von Kalksalzen) Thrombin; bei reichlicher Gegenwart von Fibrinogen entsteht dagegen Fibrin. Das Thrombin würde also ein mit Fibrinogen unvollständig gesättigtes Fibrin sein, und bei der Koagulation des Fibrinogens durch Thrombin würden die noch ungesättigten Affinitäten des letzteren gesättigt werden. („La thrombine d'A. Schmidt n'est pas autre chose que de la fibrine insuffisamment pourvue de fibrinogène. Dans la coagulation du fibrinogène par la thrombine les affinités restées libres de celle-ci peuvent s'assouvir: le composé moins saturé se transforme en un composé plus saturé"). Die Fibrinbildung aus Fibrinogen ist also nach Nolf kein enzymatischer Vorgang.

Theorie von Nolf.

Nach Nolf wird das Thrombogen wahrscheinlich in der Leber gebildet und es findet sich in reichlichen Mengen in allem Plasma. Das Thrombozym wird von den Leukozyten und den Endothelzellen abgesondert. Es ist ebenfalls ein normaler Bestandteil des im lebenden Körper zirkulierenden Blutplasmas; die Mehrzahl der Gewebe enthalten dagegen kein Thrombozym. Die Gewebsextrakte enthalten auch nach Nolf keine für die Gerinnung unbedingt notwendigen Substanzen, sondern nur Stoffe, welche dieselbe stark begünstigen können, die thromboplastischen Substanzen. Das zirkulierende Blutplasma enthält also nach Nolf sämtliche für die Gerinnung direkt notwendigen Stoffe, Fibrinogen, Thrombogen, Thrombozym, und Kalksalze. Daneben enthält es auch eine die Gerinnung hemmende Substanz, das von der Leber gebildete Antithrombin, welches Nolf nunmehr als eine besondere Substanz und nicht, wie früher, als einen Überschuss von Thrombogen betrachtet. Es besteht also, wenn Verf. die Arbeiten Nolfs richtig verstanden hat, ein labiler Gleichgewichtszustand zwischen den verschiedenen Plasmabestandteilen und dieses Gleichgewicht wird bei der Gerinnung gestört. Der erste Anstoss zu der Geirnnung soll von den thromboplastischen Substanzen ausgehen.

Gerinnungstheorie von Nolf.

Als thromboplastische Wirkung bezeichnet Nolf jeden Einfluss physika-

[1]) Arch. internat. de Physiol. Vol. 6, Fasc. 1, 2 u. 3.

lischer oder chemischer Natur, welcher — mag er von einer Glasgefässwand, einem suspendierten Körper, einem Lösungsmittel oder einem gelösten Stoffe, einem Kolloid oder Kristalloid, einem Molekül oder einem Ion ausgehen — die Verbindung der drei obigen Kolloide ermöglicht. Zu den thromboplastischen Agenzien gehören die Wand eines Glasgefässes, fein gepulvertes Glas, die Entstehung von Kalziumoxalat- oder Kalziumfluoridfällungen, ferner lebendes Protoplasma, wässerige Gewebsextrakte, die alkohollöslichen zymoplastischen Substanzen (von Alex Schmidt) u. a. Alle diese Agenzien sollen in irgend einer Weise als Zentra der Ausfällung dienen können; wie aber diese thromboplastische Wirkung zustande kommt, ist leider fortwährend unklar. Thromboplastische Wirkung.

Eine wichtige Seite der Nolfschen Gerinnungstheorie ist auch die Fibrinolyse, welche durch das Thrombin bewirkt wird. Das Thrombin wirkt aber proteolytisch nur vermöge des in ihm enthaltenen Thrombozyms und es wirkt proteolytisch nur auf das Fibrin, nicht auf das Fibrinogen. Die Gerinnung ist nach Nolf eine Vorbereitung für die Proteolyse, sie ist ein Ernährungsphänomen, welches ausserdem einem besonderen Bedürfnisse — nämlich der Hemmung von Blutungen — angepasst ist. Um eine zu rapide Fibrinolyse zu verhindern, enthält das Plasma auch eine oder mehrere antifibrinolytisch wirkende Substanzen, die von der Leber abgesondert werden. Fibrinolyse.

Das nun Angeführte enthält nur die Hauptzüge der Gerinnungslehre von Nolf, und es ist nicht möglich in einem Lehrbuche etwas näher auf seine bedeutungsvollen Untersuchungen, auf die Gründe, welche für seine Theorie sprechen, und die Einwände, welche man gegen dieselbe machen kann, einzugehen.

Aus der obigen Darstellung der verschiedenen Gerinnungstheorien erhellt jedenfalls, dass es in der Lehre von der Blutgerinnung so viele einander widersprechende Angaben und Beobachtungen und so viele unklare Punkte gibt, dass es augenblicklich kaum möglich sein dürfte, eine klare Zusammenfassung der verschiedenen Ansichten zu geben und eine aus ihnen hervorgehende, dieselben einigermassen vermittelnde Gerinnungstheorie aufzustellen. Trotz aller Unklarheit und allen Widersprüchen dürfte es wohl jedoch sicher sein, dass gewisse Stoffe, wie das Fibrinogen und das Thrombin — mag das letztere nun ein Enzym oder eine Kolloidverbindung sein — an der Fibrinbildung direkt beteiligt sind, während andere nur in indirekter Weise als gerinnungsbefördernde, bezw. gerinnungshemmende Stoffe wirken. Gerinnungstheorien.

Die gerinnungsbeschleunigenden Stoffe sind mit Ausnahme der Gelatine, deren gerinnungsbeschleunigende Wirkung noch nicht sicher festgestellt ist, schon in dem Vorigen mehrmals erwähnt worden. Die Wirkungsweise der gerinnungshemmenden Stoffe ist allerdings nicht klar und vielfach umgestritten; diese Wirkung kann aber auch, wie es scheint, von einer mehr direkten oder indirekten Art sein. So können z. B. die Oxalate und Fluoride durch Ausfällung des Kalkes die Thrombinbildung verhindern. Das Kobragift scheint die Entstehung des Thrombins durch Wirkung auf die Thrombokinase zu verhindern; das Gerinnungshemmende Wirkungen.

Hirudin[1]) kann, wie man allgemein annimmt, als Antithrombin das Thrombin unwirksam machen und in ähnlicher Weise wirken vielleicht die normalen, hemmenden Plasmabestandteile. In anderen Fällen können die Hemmungsstoffe indirekt wirken, indem sie, wie die Albumosen u. a. den Körper zur Bildung besonderer Stoffe veranlassen, ein Verhalten, welches in nächster Beziehung zu der intravaskulären Gerinnung steht.

Intravaskuläre Gerinnung. Durch die Untersuchungen von Alex. Schmidt und seinen Schülern, wie auch von Wooldridge Wright[2]) u. a. weiss man, dass eine intravaskuläre Gerinnung durch intravenöse Injektion einer reichlichen Menge Thrombinlösung, wie auch durch Injektion von Leukozyten oder von Gewebefibrinogen (unreinem Nukleoproteid) in das kreisende Blut zustande kommen kann. Auch unter anderen Verhältnissen, wie nach Injektion von Schlangengift (Martin u. a.[3]), von einigen nach dem Prinzipe von Grimaux synthetisch dargestellten eiweissähnlichen Kolloidsubstanzen (Halliburton und Pickering[4]) und auch von anderen Stoffen kann eine intravaskuläre Gerinnung auftreten. Wird von den genannten Stoffen zu wenig injiziert, so beobachtet man oft nur eine bedeutend herabgesetzte Gerinnungstendenz des Blutes. Nach Wooldridge kann man im allgemeinen behaupten, dass nach einem kurzdauernden Stadium gesteigerter Gerinnungsfähigkeit, welches zu totaler oder partieller intravaskulärer Gerinnung führen kann, ein zweites Stadium herabgesetzter oder aufgehobener Gerinnungsfähigkeit des Blutes folgt. Jenes Stadium wurde von Wooldridge als „positive“ und dieses als „negative Phase“ der Gerinnung bezeichnet. Diese Angaben sind von mehreren Forschern bestätigt worden.

Intravaskuläre Gerinnung.

Zur Erklärung der positiven Phase liegt es am nächsten, an die Wirkung des reichlich eingeführten, bezw. durch die eingeführten Substanzen in reichlichen Mengen gebildeten Thrombins zu denken. Die Entstehung der negativen Phase, welche besonders leicht, ausser durch Pepsinalbumosen, durch Extrakte auf Krebsmuskeln und andere Gewebe, durch Aalserum, Enzyme, Bakterientoxine, gewisse Schlangengifte u. a. hervorgerufen werden kann, hat man dagegen in verschiedener Weise zu erklären versucht. Am eingehendsten ist wohl die Wirkung der Albumosen studiert worden, bisher ist man aber zu keinen entscheidenden Resultaten gelangt. Die Behauptung von Pick und Spiro, dass die Wirkung der Albumosen nicht von diesen Stoffen selbst, sondern von einer verunreinigenden Substanz, einem „Peptozym“, herrührt, wird von Underhill als unrichtig bezeichnet, während neuere Untersuchungen von Popielski für die Richtigkeit

Negative Phase.

[1]) Die Wirkungsweise des Hirudins ist indessen etwas unklar. Vergl. Schittenhelm nnd Bodong l. c.

[2]) A Study of the intravascular Coagulation etc. Proc. Roy. Irish Acad. (3) **2**; vergl. auch Wright; Lecture on tissue or Cellfibrinogen, Tne Lancet 1892, und: On Wooldridges Method of producing immunity etc. British medic. Journal. Sept. 1891.

[3]) Journ. of Physiol. **15**.

[4]) Journ. of Physiol. **18**.

derselben sprechen. Auch die von CONRADI[1]) bei der Autolyse erhaltenen gerinnungshemmenden Stoffe, die vielleicht Antithrombine sind, scheinen in anderer Weise als die Albumosen zu wirken und können gegenwärtig nicht zur Aufklärung dieser Frage herangezogen werden.

Die Wirkungsweise der Albumosen, bezw. der anderen ähnlich gerinnungshemmend wirkenden Substanzen ist also noch in Dunkel gehüllt, trotzdem eine grosse Menge Untersuchungen von GROSJEAN, LEDOUX, CONTEJEAN, DASTRE, FLORESCO, ATHANASIU, CARWALLO, GLEY, PACHON u. GLEY, SPIRO und ELLINGER, FULD und SPIRO, MORAWITZ, NOLF und in erster Linie DELEZENNE[2]) vorliegen. Mit Sicherheit dürfte man sagen können, dass die Wirkung eine indirekte ist und dass die Leber für den Vorgang von Bedeutung ist. Die Ursachen der Nichtgerinnbarkeit des „Peptonblutes" scheinen mehrere zu sein, sind aber noch nicht vollständig aufgeklärt. Einerseits enthält nämlich solches Blut ein Antithrombin, aber andererseits scheint auch in ihm die Thrombinbildung nicht in gehöriger Weise zustande zu kommen, trotzdem das Plasma die Bedingungen für eine Thrombinbildung enthält — es gerinnt nämlich in der Regel durch Verdünnung mit Wasser oder durch Zusatz von ein wenig Säure. Über das Vorkommen von einem Antithrombin in dem Peptonplasma scheint man einig zu sein, und über die Entstehung dieses Antithrombins hat man auch eine ziemlich reichliche Erfahrung gesammelt. Nach NOLF sollen durch das Pepton (richtiger die Albumosen) die Leukozyten und die Gefässwand alteriert werden und eine Substanz absondern, welche in der Leber eine Antithrombinbildung erzeugt. Nach DELEZENNE bewirken die Albumosen eine Zerstörung von Leukozyten, und hierbei wird teils eine die Gerinnung befördernde und teils eine dieselbe hemmende Substanz frei. Die erstere soll durch die Leber zerstört werden und hierdurch kommt die Wirkung der hemmenden Substanz (des Antithrombins) zur Geltung. Gegen diese Ansicht sind indessen Einwände erhoben worden und das Einzige, was sicher feststeht, ist nur die, besonders von GLEY und PACHON bewiesene Beteiligung der Leber an dieser Gerinnungshemmung. Wirkungsweise der Albumosen.

Die Ursachen der langsamen Gerinnung des Blutes bei der Hämophilie sind noch nicht hinreichend bekannt. Neuere Untersuchungen von MORAWITZ und J. LOSSEN[3]) machen es jedoch wahrscheinlich, dass Mangel an Thrombokinase hier eine wichtige Rolle spielt. Dies würde auch die wiederholt beobachtete Be- Hämophilie.

[1]) PICK u. SPIRO, Zeitschr. f. physiol. Chem. **31**; UNDERHILL, Amer. Journ. of Physiol. **9**; POPIELSKI, Arch. f. exp. Path. u. Pharm. Suppl. 1908, SCHMIEDEBERG-Festschr; CONRADI, HOFMEISTERS Beiträge **1**.

[2]) GROSJEAN, Travaux du laboratoire de L. FREDERICQ **4**. Liége 1892; LEDOUX, ebenda **5**, 1896; NOLF, Bull. Acad. Roy. Belgique, 1902 und 1905 und Bioch. Zentralbl. **3**; SPIRO u. ELLINGER, Zeitschr. f. physiol. Chem. **23**; FULD u. SPIRO l. c.; MORAWITZ l. c. Die Arbeiten der genannten französischen Forscher findet man in Compt. rend. soc. biol. **46**, **47**, **48**, **50** u. **51** und Arch. de Physiol. (5) **7**, **8**, **9**, **10**; vergl. besonders DELEZENNE, Arch. d. Physiol. (5) **10**; Compt. rend. soc. biol. **51** und Compt. Rend. **130**.

[3]) Deutsch. Arch. f. klin. Med. **94**.

ziehung der Gefässwand zu der Hämophilie verständlich machen, indem nach Nolf die Thrombokinase (sein Thrombozym) auch von den Endothelzellen abgesondert wird.

Die Nichtgerinnbarkeit des Leichenblutes rüht nach Morawitz[1]) fast immer daher, dass es infolge einer Fibrinolyse kein Fibrinogen enthält.

Die Gase des Blutes sollen in dem Kap. 17 (Über die Respiration abgehandelt werden.

IV. Die quantitative Zusammensetzung des Blutes.

Die quantitative Blutanalyse kann nicht für das Blut als Ganzes allein gelten. Sie muss einerseits das Verhältnis von Plasma und Blutkörperchen zueinander und andererseits auch die Zusammensetzung eines jeden dieser zwei Hauptbestandteile für sich zu ermitteln haben. Die Schwierigkeiten, welche einer solchen Aufgabe im Wege stehen, sind besonders mit Rücksicht auf das lebende, noch nicht geronnene Blut nicht überwunden worden. Da nun weiter die Zusammensetzung des Blutes nicht nur in verschiedenen Gefässbezirken, sondern auch in demselben Bezirke unter verschiedenen Umständen eine verschiedene sein kann, aus welchem Grunde auch eine Menge von Blutanalysen erforderlich sind, so dürfte es wohl kaum auffallend erscheinen, wenn unsere Kenntnis von der Zusammensetzung des Blutes noch verhältnismässig dürftig ist.

Quantitative Analysen.

Das relative Volumen der Blutkörperchen und des Serums hat man nach verschiedenen Methoden zu bestimmen versucht. Hierher gehören die Methoden von L. und M. Bleibtreu[2]), gegen welche indessen von mehreren Forschern, wie Eykman, Biernacki und Hedin[3]), Einwendungen erhoben worden sind; ferner die auf die verschiedene Leitfähigkeit des Blutes und des Plasmas basierte Methode von St. Bugarszky und Tangl und die kolorimetrische Methode von Stewart[4]), bezüglich welcher Methoden hier auf die Originalarbeiten hingewiesen wird.

Der Hämatokrit.

Für klinische Zwecke hat man versucht, das relative Volumen der körperlichen Elemente des Blutes durch Anwendung einer kleinen, von Blix konstruierten und von Hedin näher beschriebenen und geprüften, Hämatokrit genannten Zentrifuge zu bestimmen. Eine abgemessene Menge Blut wird mit einer ebenfalls genau abgemessenen Menge einer die Gerinnung verhindernden Flüssigkeit gemischt, die Mischung in die Röhren eingeführt und dann zentrifugiert. Nach Hedin ist es am besten, das durch 1 p. m. Oxalat flüssig erhaltene Blut mit dem gleichen Volumen einer Lösung von 9 p. m. NaCl zu verdünnen. Nach beendetem Zentrifugieren liest man die Höhe der Blutkörperchenschicht in den graduierten Röhren ab und berechnet daraus das Volumen, welches die roten Blutkörperchen (richtiger die Blutkörperchenschicht) in 100 Vol. des fraglichen Blutes einnehmen. Durch vergleichende Zählungen haben Hedin

---

[1]) Hofmeisters Beiträge 8.

[2]) Pflügers Arch. 51, 55 u. 60.

[3]) Biernacki, Zeitschr. f. physiol. Chem. 19; Eykman, Pflügers Arch. 60; Hedin, ebenda und Skand. Arch. f. Physiol. 5.

[4]) Bugarszky u. Tangl, Zentralbl. f. Physiol. 11; Stewart, Journ. of Physiol. 24.

und Daland gefunden, dass unter physiologischen Verhältnissen eine annähernd konstante Relation zwischen dem Volumen der Blutkörperchenschicht und der Anzahl der roten Blutkörperchen besteht, so dass man also aus dem Volumen diese Zahl berechnen kann. Dass eine solche Berechnung auch in Krankheiten, wenn nur die Grösse der roten Blutkörperchen nicht wesentlich von der Norm abweicht, zu annähernd richtigen Zahlen führen kann, hat Daland[1]) gezeigt. Bei gewissen Krankheiten, wie z. B. bei der perniziösen Anämie, kann die Methode dagegen so fehlerhafte Resultate hinsichtlich der Anzahl der Blutkörperchen geben, dass sie nicht brauchbar wird.

Absolutes Volumen der Blutkörperchen.

Köppe[2]) hat gezeigt, dass man durch Zentrifugieren des Blutes bei hoher Tourenzahl — mehr als 5000 pro Minute — die Blutkörperchen so vollständig abtrennen kann, dass alle Zwischenflüssigkeit entfernt wird. Infolge der Abwesenheit der Zwischenflüssigkeit ändern sich die Lichtbrechungsverhältnisse, und die Blutkörperchensäule wird durchsichtig lackfarbig. Wird das Volumen der so abgetrennten Blutkörperchenschicht bestimmt und andererseits die Anzahl der roten Blutkörperchen durch Rechnung ermittelt, so kann man also nach diesem Verfahren das absolute Volumen der letzteren bestimmen.

Bei Bestimmungen des Verhältnisses zwischen Blutkörperchen und Blutflüssigkeit dem Gewichte nach geht man gewöhnlich von den folgenden Erwägungen aus.

Bestimmung der Menge des Plasmas.

Findet sich in dem Blute irgend eine Substanz, welche dem Plasma ausschliesslich angehört und in den Blutkörperchen nicht vorkommt, so lässt sich der Gehalt des Blutes an Plasma berechnen, wenn man die Menge der fraglichen Substanz in 100 Teilen Plasma, bezw. Serum einerseits und in 100 Teilen Blut andererseits bestimmt. Bezeichnet man die Gewichtsmenge dieser Substanz in dem Plasma mit p und in dem Blute mit b, dann wird also die Menge x des Plasmas in 100 Teilen Blut: $x = \frac{100.b}{p}$ sein.

Als solche Substanz, welche in dem Plasma allein vorkommen soll, ist von Hoppe-Seyler das Fibrin, von Bunge das Natrium (in gewissen Blutarten) und von Otto[3]) der Zucker bezeichnet worden. Von diesen Substanzen ausgehend haben auch die genannten Forscher die Menge des Plasmas, bezw. der Blutkörperchen, dem Gewichte nach in verschiedenen Blutarten zu bestimmen versucht.

Analytische Methoden.

Eine andere, von Hoppe-Seyler angegebene Methode besteht darin, dass man einerseits die Gesamtmenge Hämoglobin und Eiweiss in einer Blutportion und andererseits die Menge Hämoglobin und Eiweiss in den mit Kochsalzlösung durch Zentrifugieren genügend gewaschenen Blutkörperchen einer anderen, gleich grossen Portion desselben Blutes bestimmt. Die zwischen den bei diesen zwei Bestimmungen erhaltenen Zahlen sich vorfindende Differenz entspricht derjenigen Eiweissmenge, welche in dem Serum der ersten Blutportion enthalten war. Wird nun in einer besonderen Portion Serum desselben Blutes das Eiweiss bestimmt, so lässt sich leicht die Menge des Serums in dem Blute bestimmen. Die Brauchbarkeit dieser Methode ist durch Kontrollversuche mit Natriumbestimmungen von Bunge bestätigt worden. Ist die Menge von Serum und Blutkörperchen

[1]) Hedin, Skand. Arch. f. Physiol. **2**, S. 134 u. 361 u. **5**; Pflügers Arch. **60**; Daland, Fortschr. d. Med. **9**.

[2]) Pflügers Arch. **107**.

[3]) Hoppe-Seyler, Handb. d. physiol. u. pathol. chem. Analyse. 6. Aufl.; Bunge, Zeitschr. f. Biol. **12**; Otto, Pflügers Arch. **35**.

	Schweineblut		Rinderblut		Pferdeblut		Hundeblut		Menschenblut (Mann)		Menschenblut (Weib)	
	Blutkörperchen 435,09	Serum 564,91	Blutkörperchen 325,5	Serum 674.5	Blutkörperchen 397,7	Serum 602,3	Blutkörperchen 442,8	Serum 577,2	Blutkörperchen 513,02	Serum 486,98	Blutkörperchen 396,24	Serum 603,76
Wasser . . .	272,20	518,36	192,65	616,25	243,86	551,14	277,71	514,30	349,69	439,02	272,56	551,99
Feste Stoffe . .	162,89	46,54	132,85	58,249	153,84	51,15	165,10	42,89	163,33	47,96	123,68	51,77
Hämoglobin . .	142,2	—	103,10	—	125,8	—	145,6	—				
Eiweiss . . .	8,35	38,26	20,89	48,901	20,05	42,65	2,36	34,05				
Zucker	—	0,684	—	0,708	—	0,90	—	0,74	Org. Stoffe	Org. Stoffe	Org. Stoffe	Org. Stoffe
Cholesterin . .	0,213	0,231	1,100	0,835	0,26	0,31	0,56	0,37	159,59	43,82	120,13	46,70
Lezithin . . .	1,504	0,805	1,220	1,129	1,93	1,05	1,02	0,98				
Fett	—	1,104	—	0,625	—	0,50	—	0,91				
Fettsäuren . .	0,027	0,448	—	—	0,02	0,36	—	0,70				
Phosphorsäure									Anorg. Stoffe	Anorg. Stoffe	Anorg. Stoffe	Anorg. Stoffe
als Nuklein .	0,0455	0,0123	0,0178	0,0089	0,05	0,01	0,05	0,01	3,74	4,14	3,55	5,07
Natron	—	2,401	0,7266	2,9084	—	2,62	1,27	2,39	0,24	1,66	0,65	1,92
Kali	2,157	0,152	0,2351	0,1719	1,32	0,15	0,11	0,14	1,59	0,15	1,41	0,20
Eisenoxyd . .	0,696	—	0,544	—	0,59	—	0,71	—	—	—	—	—
Kalk	—	0,0689	—	0,0805	—	0,07	—	0,06	—	—	—	—
Magnesia . . .	0,0656	0,0233	0,0056	0,0300	0,04	0,03	0,03	0,03	—	—	—	—
Chlor	0,642	2,048	0,5901	2,4889	0,18	2,20	0,60	2,31	0,90	1,72	0,36	0,14
Phosphorsäure	0,8956	0,1114	0,2392	0,1646	0,98	0,15	0,67	0,14				
Anorg. P_2O_5 . .	0,7194	0,0296	0,1140	0,0571	0,76	0,05	0,54	0,05				

in dem Blute bekannt, und bestimmt man dann die Menge der verschiedenen Blutbestandteile in dem Blutserum einerseits und dem Gesamtblute andererseits, so lässt sich die Verteilung dieser verschiedenen Blutbestandteile auf die zwei Hauptkomponenten, Blutkörperchen und Plasma, ermitteln. Nach den Methoden von Hoppe-Seyler und Bunge sind die Tierblutanalysen Abderhaldens[1]), die leider nicht alle in der Tabelle Platz finden können, ausgeführt worden. Die Analysen von Menschenblut sind vor längerer Zeit von C. Schmidt[2]) nach einer anderen Methode ausgeführt worden, die vielleicht ein wenig zu hohe Werte für die Gewichtsmenge der Blutkörperchen geliefert hat. Sämtliche Zahlen beziehen sich auf 1000 Teile Blut.

Die Relation zwischen Blutkörperchen und Plasma kann, selbst bei derselben Tierart, unter verschiedenen Verhältnissen recht bedeutend wechseln. Bei Tieren hat man indessen in den meisten Fällen bedeutend mehr Plasma, bisweilen reichlich $^2/_3$ von der Gewichtsmenge des Blutes, gefunden[3]). Für Menschenblut fand Arronet als Mittel von neun Bestimmungen beim Manne 478,8 p. m. Blutkörperchen und 521,2 p. m. Serum in defibriniertem Blute. Beim Weibe fand Schneider[4]) bezw. 349,6 und 650,4 p. m. Plasma und Blutkörperchen.

Der Zucker gehört, wie man bisher allgemein angenommen hat, nur dem Serum und nicht den Blutkörperchen an. Nach den neuesten Untersuchungen von Rona und Michaelis[5]) sollen indessen beim Hunde die Blutkörperchen erhebliche Mengen Zucker enthalten. Nach Abderhalden kommen Kalk, Fett und vielleicht auch Fettsäuren nur im Serum vor. Die in dem normalen Blute etwa vorhandenen kleinen Spuren von Gallensäuren sollen dagegen nach Croftan[6]) in den Leukozyten enthalten sein. Die Verteilung der Alkalien auf Blutkörperchen und Plasma ist eine verschiedene, indem nämlich die Blutkörperchen vom Schwein, Pferd und Kaninchen kein Natron enthalten, die des Menschen reicher an Kalium und die von Rind, Schaf, Ziege, Hund und Katze bedeutend reicher an Natrium als an Kalium sind. Das Chlor kommt überall in grösserer Menge im Serum als in den Blutkörperchen vor. Das Jod ist nur im Serum enthalten, während das Eisen regelmässig fast ausschliesslich in den Formelementen, in erster Linie in den Erythrozyten vorkommt. Da die Nukleoproteide eisenhaltig sind, kommt immer etwas Eisen in den Leukozyten und Spuren von Eisen auch im Serum vor. Diese Mengen sind unter normalen Verhältnissen sehr klein, wogegen in Krankheiten die Relation zwischen Hämoglobineisen und anderem Bluteisen wie es scheint nicht unwesentlich sich ändern kann. In dem Blute sind auch Mangan sowie Spuren von Lithium, Kupfer, Blei, Silber und im Menstrualblute auch Arsen gefunden worden. Das Blut als Ganzes enthält Zusammensetzung des Blutes.

[1]) Zeitschr. f. physiol. Chem. **23** u. **25**.

[2]) Zitiert und zum Teil umgerechnet nach v. Gorup-Besanez, Lehrb. d. physiol. Chem. 4. Aufl., S. 345.

[3]) Vergl. Sacharjin in Hoppe-Seyler, Physiol. Chem. S. 447; Otto, Pflügers Arch. **35**; Bunge, l. c.; L. u. M. Bleibtreu, Pflügers Arch. **51**.

[4]) Arronet, Malys Jahresb. **17**; Schneider, Zentralbl. f. Physiol. **5**, S. 362.

[5]) Bioch. Zeitschr. **16**.

[6]) Pflügers Arch. **90**.

Zusammensetzung

in gewöhnlichen Fällen 770—820 p. m. Wasser mit 180—230 p. m. festen Stoffen; unter diesen sind 173—220 p. m. organische und 6—10 p. m. anorganische. Die organischen bestehen, mit Abzug von 6—12 p. m. Extraktivstoffen, aus Eiweiss und Hämoglobin. Der Gehalt des Blutes an diesem letztgenannten Stoffe ist beim Menschen 130—150 p. m. Bei Hund, Katze, Schwein und Pferd ist der Hämoglobingehalt etwa derselbe; im Blute von Rind, Stier, Schaf, Ziege und Kaninchen war er niedriger (Abderhalden).

Der Gehalt des Blutes an Zucker beträgt nach den meisten Angaben als Mittel gegen 1 p. m. Er scheint von der Beschaffenheit der Nahrung fast unabhängig zu sein. Nach Fütterung mit grossen Mengen Zucker oder Dextrin wurde indessen von Bleile eine bedeutende Vermehrung des Zuckers beobachtet. Die Verhältnisse scheinen übrigens nicht bei allen Tierarten dieselben zu sein, indem z. B. nach Oppler und Rona der Gehalt an Blutzucker beim Kaninchen in recht weiten Grenzen schwankt, während er dagegen bei Hunden selbst unter verschiedenen Lebensverhältnissen sehr konstant ist. Wenn der Zuckergehalt mehr als 3 p. m. beträgt, soll nach Cl. Bernard[1]) Zucker in den Harn übergehen und also eine Glykosurie auftreten. Eine Vermehrung des Zuckergehaltes findet, wie zuerst Bernard beobachtete und Fr. Schenck später bestätigte, nach Blutentziehungen statt; nach Henriques[2]) betrifft aber, wenigstens beim Hunde, die Vermehrung der Reduktionsfähigkeit nicht den Zucker, sondern hauptsächlich das Jekorin, welches nach demselben Forscher in höherem Grade als der Zucker die Reduktionsfähigkeit des normalen Blutes bedingen soll. Es ist übrigens schwer, den Wert der vielen Angaben über Zuckergehalt und Reduktionsfähigkeit des Blutes zu beurteilen, weil man meistens einen etwaigen Gehalt an anderen reduzierenden Substanzen und an gepaarten Glukuronsäuren unberücksichtigt gelassen hat oder nicht berücksichtigen konnte. Die Untersuchungen von N. Andersson[3]) sprechen jedoch dafür, dass wenigstens beim Kaninchen nach dem Aderlasse sowohl der gärungsfähige Zucker wie der nicht gärende „Restzucker“ in etwa gleichem Masse vermehrt werden[4]).

Zucker im Blute.

Die Menge des Harnstoffes, welch letzterer nach Schöndorff gleichmässig auf Blutkörperchen und Plasma sich verteilt, ist nach Aufnahme von Nahrung grösser als im Hunger (Gréhant und Quinquaud, Schöndorff) und sie schwankt zwischen 0,2 und 1,5 p. m. Bei Hunden fand Schöndorff beim Hungern ein Minimum von 0,348 p. m. und im Stadium der höchsten Harnstoffbildung ein Maximum von 1,529 p. m. Wesentlich niedrigere Werte erhielt nach einer anderen, direkten Methode Gottlieb, der im Hunger 0,1 bis

Harnstoff.

[1]) Bleile, Arch. f. (Anat. u.) Physiol. 1879; Oppler u. Rona, Bioch. Zeitschr. **13**; Bernard, Leçons sur le diabète. Deutsch von Posner 1878.

[2]) Schenck, Pflügers Arch. **57**; Henriques, Zeitschr. f. physiol. Chem. **23**; vergl. auch Kolisch u. Stejskal, Wien. klin. Wochenschr. 1898.

[3]) Bioch. Zeitschr. **12**.

[4]) Bezüglich neuerer Methoden zur Bestimmung des Zuckers im Blute vergl. man, Bang, Bioch. Zeitschr. **7**; Michaelis u. Rona ebenda **7**; Oppler u. Rona ebenda **13**.

0,2 und nach Fleischfütterung 0,28—0,56 p. m. fand. Beim Menschen fand v. Jaksch[1]) für normales Blut 0,5—0,6 p. m. Die Menge des Harnstoffes soll im Fieber und überhaupt bei vermehrtem Eiweissumsatz und darauf beruhender vermehrter Harnstoffbildung etwas vermehrt sein. Eine weit bedeutendere Vermehrung der Harnstoffmenge im Blute kommt bei gehemmter Harnausscheidung, wie in der Cholera, auch der Cholera infantum, und bei Affektionen der Nieren und der Harnwege vor. Nach Unterbindung der Ureteren oder nach Exstirpation der Nieren bei Tieren findet eine Anhäufung von Harnstoff in dem Blute statt. Harnstoff.

Das Blut der Selachier ist, wie v. Schröder als erster zeigte, sehr reich an Harnstoff und die Menge davon kann sogar 26 p. m. betragen. Baglioni[2]) hat nun ferner gezeigt, dass dieser hohe Harnstoffgehalt von grosser Bedeutung ist, indem nämlich der Harnstoff bei diesen Tieren eine notwendige Lebensbedingung für das Herz und sehr wahrscheinlich für alle Organe und Gewebe darstellt. Harnstoff bei Selachiern.

Das Blut enthält auch Spuren von Ammoniak. Nach Horodynski, Salaskin und Zaleski[3]), welche nach der verbesserten Methode von Nencki und Zaleski arbeiteten, ist die Menge davon im arteriellen Hundeblute 0,41 mg in 100 g Blut. Das Pfortaderblut ist nach denselben Forschern, trotz der gegenteiligen Angaben von Biedl und Winterberg[4]) bedeutend, 3—4,5 mal reicher daran als das Arterienblut. Das Blut von gesunden Menschen enthält nach Winterberg[5]) als Mittel 0,90 mg in 100 ccm. Die Menge der Harnsäure kann im Vogelblute 0,1 p. m. betragen (v. Schröder)[6]). Im Menschenblute hat man unter normalen Verhältnissen bisher kaum sicher Harnsäure nachweisen können, wogegen man sie im Blute bei Gicht, krupöser Pneumonie und in einigen anderen krankhaften Zuständen gefunden hat. Milchsäure wurde zuerst von Salomon und dann von Gaglio, Berlinerblau und Irisawa im Menschenblute gefunden. Ihre Menge kann sehr bedeutend schwanken, Berlinerblau fand im Hundeblute 0,71 p. m. Im Hühnerblute fanden Saito und Katsuyama[7]) als Mittel 0,269 p. m.; nach Vergiftung mit Kohlenoxyd stieg aber die Menge auf 1,227 p. m. Ammoniak im Blute.

[1]) Gréhant et Quinquaud, Journ. de l'anat. et physiol. **20** und Compt. Rend. **98**; Schöndorff, Pflügers Arch. **54** u. **63**; Gottlieb, Arch. f. exp. Path. u. Pharm. **42**; v. Jaksch, Leyden-Festschr. I. 1901.

[2]) v. Schröder, Zeitschr. f. physiol. Chem. **14**; Baglioni, Zentralbl. f. Physiol. **19**;

[3]) Zeitschr. f. physiol. Chem. **35**, wo man auch die ältere Literatur findet.

[4]) Pflügers Arch. **88**.

[5]) Wien. klin. Wochenschr. 1897 und Zeitschr. f. klin. Med. **35**.

[6]) Ludwig-Festschr. 1887.

[7]) Irisawa, Zeitschr. f. physiol. Chem. **17** (ältere Literatur); Saito u. Katsuyama ebenda **32**.

Die Zusammensetzung des Blutes in verschiedenen Gefässbezirken und unter verschiedenen Verhältnissen.

Arterielles und venöses Blut. Der augenfälligste Unterschied dieser zwei Blutarten ist die, von einem verschiedenen Gasgehalte und einem verschiedenen Gehalte an Oxyhämoglobin und Hämoglobin herrührende verschiedene Farbe. Das arterielle Blut ist hellrot; das venöse ist dunkelrot, dichroitisch, in dünnen Schichten in durchfallendem Lichte grünlich. Das arterielle Blut gerinnt rascher als das venöse. Dieses letztere soll nach älteren Angaben, infolge der in den Kapillaren stattfindenden Transsudation, etwas ärmer an Wasser aber reicher an Blutkörperchen und Hämoglobin als das arterielle Blut sein, was indessen von neueren Forschern geleugnet wird. Nach den Untersuchungen von Krüger[1]) und seinen Schülern ist der Gehalt an Trockensubstanz und Hämoglobin im Blute der Art. carotis und der Ven. jugularis (bei Katzen) der gleiche. Auch hinsichtlich des Fettgehaltes konnten Röhmann und Mühsam[2]) keinen Unterschied zwischen arteriellem und venösem Blut konstatieren.

Arterielles und venöses Blut.

Pfortader- und Lebervenenblut. In Anbetracht der, im Verhältnis zu den gleichzeitig gebildeten kleinen Mengen Galle und Lymphe, in der Zeiteinheit durch die Leber zirkulierenden grossen Blutmenge kann man kaum hoffen, durch die chemische Analyse bestimmte Unterschiede in der Zusammensetzung des Pfortader- und des Lebervenenblutes sicher nachweisen zu können. Die Angaben über solche Unterschiede sind in der Tat auch widersprechend. Es hat also beispielsweise Drosdoff mehr, Otto dagegen weniger Hämoglobin in dem Lebervenen- als in dem Pfortaderblute gefunden. Nach Krüger ist der Hämoglobingehalt wie der Gehalt an festen Stoffen im Blute der zu- und abführenden Gefässe der Leber meistens nachweisbar verschieden, ohne dass indessen ein konstantes Verhältnis zugunsten des einen oder anderen Gefässes sich feststellen lässt. Das Lebervenenblut soll nach Doyon und Mitarbeiter[3]) reicher an Fibrinogen als das Pfortaderblut sein. Die streitige Frage von dem verschiedenen Zuckergehalte des Pfortader- und Lebervenenblutes soll in einem folgenden Kapitel (vergl. Kap. 8 über die Zuckerbildung in der Leber) abgehandelt werden. Nach einer kohlehydratreichen Mahlzeit kann das Pfortaderblut nicht nur reicher an Glukose als sonst werden, sondern es kann auch Dextrin und andere Kohlehydrate enthalten (v. Mehring, Otto)[4]). Der Gehalt an Harnstoff soll nach Gréhant und Quinquaud[5]) in dem Lebervenenblute

Pfortader- und Lebervenenblut.

[1]) Zeitschr. f. Biol. **26**. Hier finden sich auch die Literaturangaben über die Zusammensetzung des Blutes in verschiedenen Gefässbezirken.

[2]) Pflügers Arch. **46**.

[3]) Vergl. Fussnote 2, S. 241.

[4]) Drosdoff, Zeitschr. f. physiol. Chem. **1**; Otto, Malys Jahresb. **17**; v. Mehring, Arch. f. (Anat. u.) Physiol. 1877, S. 412.

[5]) l. c. Fussnote 1. S. 313.

grösser als in anderem Blute sein. Über den Ammoniakgehalt vergl. man das oben S. 313 Gesagte.

Das Milzvenenblut ist bedeutend reicher an Leukozyten als das Blut der Milzarterie. Die roten Blutkörperchen des Milzvenenblutes sind kleiner als die gewöhnlichen, weniger abgeplattet und zeigen eine grössere Resistenz gegen Wasser. Das Milzvenenblut soll angeblich reicher an Wasser, Faserstoff und Albumin als gewöhnliches Venenblut sein. Nach v. MIDDENDORFF ist es reicher an Hämoglobin als arterielles Blut. KRÜGER[1]) und seine Schüler fanden ebenfalls, dass das Blut der Vena lienalis meist hämoglobinreicher ist und mehr feste Stoffe als das arterielle Blut enthält; doch trafen sie auch das entgegengesetzte Verhalten an. Das Milzvenenblut soll langsam gerinnen. Milzvenenblut.

Das Drüsenvenenblut. Das Blut kreist mit grösserer Geschwindigkeit durch eine Drüse während der Arbeit (Absonderung) als in der Ruhe und das abfliessende, venöse Blut hat infolgedessen während der Arbeit eine mehr hellrote Farbe und einen grösseren Gehalt an Sauerstoff. Infolge der Absonderung wird auch das venöse Blut etwas ärmer an Wasser und reicher an festen Stoffen. Drüsenblut.

Das Muskelvenenblut zeigt insoferne ein entgegengesetztes Verhalten, als es während der Arbeit infolge der dabei gesteigerten Sauerstoffaufnahme des Muskels und der noch mehr gesteigerten Kohlensäureproduktion eine dunklere, mehr venöse Beschaffenheit als in der Ruhe hat. Muskelblut.

Das Menstrualblut soll, einer alten Angabe zufolge, gerinnungsunfähig sein. Diese Angabe ist jedoch irrig und die scheinbare Gerinnungsunfähigkeit rührt teils von einem Zurückhalten der Blutgerinnsel in der Gebärmutter und der Scheide, so dass nur flüssiges Cruor zeitweise entleert wird, und teils von einer die Gerinnung störenden Beimengung von Vaginalschleim her. Das Menstrualblut enthält nach GAUTIER und BOURCET Arsen und es soll auch reicher an Jod als anderes Blut sein (vergl. Blutserum S. 257). Menstrualblut.

Das Blut verschiedener Geschlechter. Das Blut des Weibes gerinnt etwas rascher, hat ein etwas niedrigeres spezifisches Gewicht, einen grösseren Gehalt an Wasser und einen niedrigeren Gehalt an festen Stoffen als dasjenige des Mannes. Der Gehalt an Blutkörperchen und Hämoglobin ist etwas kleiner beim Weibe. Der Gehalt des Blutes an Hämoglobin ist im Mittel 146 p. m. beim Manne und 133 p. m. beim Weibe. Blut verschiedener Geschlechter.

Bei Schwangeren hat NASSE eine Abnahme des spezifischen Gewichtes, bezw. eine Zunahme des Wassergehaltes bis gegen Ende des 8. Monats beobachtet. Von da an stieg das spezifische Gewicht wieder und bei der Geburt war es wieder normal. Die Faserstoffmenge soll etwas vermehrt sein (BECQUEREL und RODIER, NASSE). Die Zahl der Blutkörperchen scheint etwas abzunehmen, hierüber wie auch bezüglich des Hämoglobingehaltes sind jedoch die Angaben etwas widersprechend. Bei trächtigen Schafen fand COHNSTEIN eine niedrigere Blut Schwangerer.

[1]) v. MIDDENDORFF, Zentralbl. f. Physiol. 2, S. 753; KRÜGER l. c.

Zahl von roten Blutkörperchen als bei nicht trächtigen. Dagegen waren bei jenen die roten Blutkörperchen grösser und der Gehalt des Blutes an Hämoglobin ebenfalls grösser. Möllenberg[1]) fand in den allermeisten Fällen eine Zunahme des Hämoglobingehaltes bei Schwangeren in den letzten Monaten der Gravidität.

Das Blut in den verschiedenen Lebensperioden. Dem mütterlichen Blute gegenüber ist das fötale und kindliche Blut in der Regel reicher sowohl an Erythrozyten wie an Hämoglobin. Der grösste prozentische Gehalt an Hämoglobin hat das Blut nach den übereinstimmenden Beobachtungen von Cohnstein und Zuntz, Otto, Winternitz, Abderhalden, Schwinge u. a., unmittelbar oder sehr bald nach der Geburt, jedenfalls innerhalb der ersten Tage. Beim Menschen hat man 2—3 Tage nach der Geburt ein Maximum (200—210 p. m.) beobachtet, welches grösser als in irgend einer anderen Lebensperiode ist. Auf diesem Verhalten beruht auch der von mehreren Forschern beobachtete grössere Reichtum an festen Stoffen in dem Blute Neugeborener. Von diesem ersten Maximum sinkt der Gehalt an Hämoglobin und Blutkörperchen allmählich zu einem Minimum von etwa 110 p. m. Hämoglobin herab, welches Minimum beim Menschen zwischen dem vierten und achten Jahre auftritt. Dann steigt der Hämoglobingehalt wieder, bis bei etwa 20 Jahren ein zweites Maximum von 137—150 p. m. erreicht wird. Auf dieser Höhe bleibt der Hämoglobingehalt nun bis gegen das 45. Jahr stehen und nimmt dann langsam und allmählich ab (Leichtenstern, Otto[2]). Im höheren Alter soll nach älteren Angaben das Blut ärmer an Blutkörperchen und Albuminstoffen aber reicher an Wasser und Salzen sein.

Gehalt an Hämoglobin in verschiedenen Altern.

Die Einwirkung der Ernährung auf das Blut. Bei vollständigem Hungern findet in der Regel keine Verminderung der Menge der festen Blutbestandteile statt (Panum u. a.). Der Gehalt an Hämoglobin ist wenigstens in der ersten Zeit ein wenig vermehrt (Subbotin, Otto, Hermann und Groll, Luciani und Bufalini) und ebenso nimmt die Zahl der roten Blutkörperchen zu (Worm Müller, Buntzen[3]), was zum Teil daher rühren kann, dass die Blutkörperchen weniger rasch als das Serum umgesetzt werden, zum Teil aber durch eine grössere Konzentration infolge Wasserverlust bedingt ist. Bei Kaninchen und in geringerem Grade bei Hunden fand Popel, dass vollständige Abstinenz eine Tendenz zu steigendem sp. Gewicht des Blutes zur Folge hat.

Wirkung der Inanition.

[1]) Nasse, Malys Jahresb. **7**; Becquerel u. Rodier, Traité de chim. pathol. Paris 1854, S. 59; Cohnstein, Pflügers Arch. **34**, S. 233; Möllenberg, Malys Jahresb. **31**, S. 185. Vergl. ferner Payer, Arch. f. Gynäk. **71**, nach Ref. in Zentralbl. f. Physiol. **18**.

[2]) Cohnstein u. Zuntz, Pflügers Arch. **34**; Winternitz, Zeitschr. f. physiol. Chem. **22**; Leichtenstern, Unters. über den Hämoglobingehalt des Blutes etc. Leipzig 1878; Otto, Malys Jahresb. **15** u. **17**; Abderhalden, Zeitschr. f. physiol. Chem. **34**; Schwinge, Pflügers Arch. **73** (Literatur). Vergl. auch. Fehrsen, Journ. of Physiol. **30**.

[3]) Panum, Virchows Arch. **29**; Subbotin, Zeitschr. f. Biol. **7**; Otto l. c.; Worm Müller, Transfusion und Plethora, Christiana 1875; Buntzen, vergl. Malys Jahresb. **9**; Hermann u. Groll, Pflügers Arch. **43**; Luciani u. Bufalini, Malys Jahresb. **12**.

Der Gehalt des Blutes an Fett kann im Hunger aus dem Grunde etwas vermehrt werden, dass das letztere aus den Fettdepots aufgenommen und den verschiedenen Organen mit dem Blute zugeführt wird (N. Schulz, Daddi)[1]).

Nach einer reichlichen Mahlzeit kann die relative Zahl der Blutkörperchen, je nachdem vorzugsweise eine Sekretion von Verdauungssäften oder eine Resorption von Ernährungsflüssigkeit stattfindet, vermehrt, bezw. vermindert werden (Buntzen, Leichtenstern). Die Zahl der farblosen Blutkörperchen kann nach einer an Eiweiss reichen Mahlzeit bedeutend steigen, und nach einer fettreichen Mahlzeit wird das Plasma schon nach kurzer Zeit mehr oder weniger milchig weiss wie eine Fettemulsion. Die Beschaffenheit der Nahrung wirkt auch wesentlich auf den Hämoglobingehalt des Blutes ein. Subbotin beobachtete wenigstens bei Hunden bei einseitiger Fütterung mit kohlehydratreicher Nahrung ein Herabsinken des Hämoglobingehaltes von dem physiologischen Mittelwerte 137,5 p. m zu 103,2—93,7 p. m. Tsuboi[2]) hat ebenfalls in Versuchen an Kaninchen und Hunden gefunden, dass bei unrichtiger Ernährungsweise mit Brot und Kartoffeln, wobei der Körper unter Abgabe von Eiweiss verhältnismässig viel Kohlehydrat erhält, der Hämoglobinhalt herabgesetzt und das Blut reicher an Wasser wird. Nach Leichtenstern findet eine allmähliche Zunahme des Hämoglobingehaltes im Blute des Menschen bei Verbesserung der Nahrung statt, und nach demselben Forscher soll ferner bei mageren Personen das Blut im allgemeinen etwas reicher an Hämoglobin als bei fetten desselben Alters sein. Einen grossen Einfluss auf die Anzahl und vor allem auf den Hämoglobingehalt der Blutkörperchen übt ein Zusatz von Eisensalzen zu der Nahrung aus. Wie die Eisensalze hierbei wirken ist streitig[3]). Dass nicht allein das in organischen Verbindungen der Nahrung enthaltene Eisen, sondern auch Eisensalze und das medikamentöse Eisen überhaupt hierbei wirksam sind, scheint unzweifelhaft zu sein. Nach einer älteren Annahme von Bunge und seinen Schülern würden die Eisenpräparate indessen nur indirekt wirken. Sie könnten nämlich den Schwefelwasserstoff im Darmkanale binden und dadurch das in resorptionsfähigen Proteinverbindungen der Nahrung enthaltene Eisen vor der Ausscheidung als Schwefeleisen schützen (Bunge), eine Annahme, die man wohl nunmehr allgemein verlassen hat.

Wirkung der Nahrung.

Wirkung des Eisens.

Eine Vermehrung der Zahl der roten Blutkörperchen, eine wahre „Plethora polycythaemica“, findet nach Transfusion von Blut derselben Tierart statt. Nach Beobachtungen von Panum und Worm Müller[4])

Vermehrung der roten Blutkörperchen.

[1]) Popel, Arch. des scienc. biol. de St. Pétersbourg. **4**, S. 354; Schulz, Pflügers Arch. **65**; Daddi, Malys Jahresb. **30**.

[2]) Subbotin l. c.; Tsuboi, Zeitschr. f. Biol. **44**.

[3]) Vergl. Bunge, Zeitschr. f. physiol. Chem. **9**; Häusermann ebenda **23**, wo man auch die Arbeiten von Woltering, Gaule, Hall, Hochhaus u. Quincke zitiert findet. (In derselben Arbeit findet man auch eine Tabelle über den Eisengehalt verschiedener Nahrungsmittel); Kunkel, Pflügers Arch. **61**; Macallum, Journ. of Physiol. **16**; Abderhalden, Zeitschr. f. Biol. **39**.

[4]) Panum, Virchows Arch. **29**; Worm Müller l. c.

wird in diesem Falle die Blutflüssigkeit rasch eliminiert und umgesetzt — das Wasser wird vorzugsweise durch die Nieren eliminiert und das Eiweiss wird zu Harnstoff etc. verbrannt — während die Blutkörperchen länger sich erhalten und eine Polyzythämie also zustande kommt. Eine relative Vermehrung der roten Blutkörperchen findet nach reichlichen Transsudationen aus dem Blute, wie in der Cholera und bei Herzfehlern mit bedeutenden Stauungen, statt. Eine Vermehrung der Anzahl der roten Blutkörperchen hat man auch unter dem Einflusse des verminderten Luftdruckes oder des Höhenklimas beobachtet. Viault hatte zuerst die Aufmerksamkeit darauf gelenkt, dass bei in hochgelegenen Regionen lebenden Menschen und Tieren die Anzahl der roten Blutkörperchen eine sehr grosse ist. So hat nach ihm z. B. das Lama etwa 16 Millionen Blutkörperchen im cmm. Durch Beobachtungen an sich selbst und anderen Personen wie auch an Tieren fand Viault als ersten Effekt des Aufenthaltes in hochgelegenen Orten eine sehr bedeutende Zunahme der Anzahl der roten Blutkörperchen, bei ihm selbst von 5—8 Millionen. Eine ähnliche Vermehrung der roten Blutkörperchen wie auch eine Steigerung des Hämoglobingehaltes unter dem Einflusse des verminderten Luftdruckes ist dann von vielen anderen Forschern sowohl an Menschen wie an Tieren beobachtet worden. Wie aber die Vermehrung zustande kommt, darüber ist man nicht einig. Dass die Blutkörperchenvermehrung nicht eine absolute, sondern nur eine relative ist, und dass es dementsprechend weder um eine Neubildung noch um einen verminderten Untergang der Blutkörperchen sich handelt, ist von einigen Forschern angenommen worden. Eine nur relative Vermehrung könnte aber ihrerseits in verschiedener Weise zustande kommen. So hat man z. B. eine andere Verteilung der Blutkörperchen im Gefässsystem angenommen, indem nämlich in den Kapillaren, deren Blut meistens untersucht wird, mehr Blutkörperchen sich ansammeln würden (Zuntz); man könnte ferner eine Eindickung des Blutes infolge vermehrter Verdunstung annehmen (Grawitz), und endlich könnte man auch die Blutkörperchenvermehrung auf eine Verengerung des Gefässsystemes mit Auspressung von Plasma zurückführen (Bunge, Abderhalden)[1]). Solchen Erklärungsversuchen gegenüber ist jedoch hervorzuheben, dass, wie mehrere zuverlässige Beobachtungen zeigen, unter dem Einflusse des verminderten Luftdruckes eine wirkliche Vermehrung der roten Blutkörperchen stattfindet. Dies haben unter anderen besonders Zuntz[2]) und seine Mitarbeiter gezeigt, und sie fanden, dass unter diesen Verhältnissen in dem roten Knochenmark eine gesteigerte Tätigkeit stattfindet.

Wirkung des Höhenklimas.

Erklärungen der Blutkörperchenvermehrung.

Eine Verminderung der Zahl der roten Blutkörperchen kommt bei Anämie aus verschiedenen Ursachen vor. Jede grössere Blutung hat eine akute Anämie oder richtiger Oligämie zur Folge. Schon während der Blutung

[1]) Die einschlägige Literatur findet man bei Abderhalden, Zeitschr. f. Biol. **43**; van Voornveld, Pflügers Arch. **92**.

[2]) Höhenklima und Bergwanderungen von N. Zuntz, A. Loewy, Franz Müller u. W. Caspari. Berlin 1906.

wird das rückständige Blut durch verminderte Se- und Exkretion wie auch durch eine reichliche Aufnahme von Parenchymflüssigkeit reicher an Wasser, etwas ärmer an Eiweiss und bedeutend ärmer an roten Blutkörperchen. Die Oligämie geht also bald in eine Hydrämie über. Der Gehalt an Eiweiss nimmt danach allmählich wieder zu; aber die Neubildung der roten Blutkörperchen geht langsamer von statten und nach der Hydrämie folgt also eine Oligozythämie. Nach einiger Zeit ist die Zahl der roten Blutkörperchen wieder aufs Normale gestiegen. Über die Veränderungen, welchen die Anzahl, das Volumen und der Hämoglobingehalt der Erythrozyten sowohl nach dem Aderlasse wie während der Regeneration unterworfen sind, hat C. Inagaki[1]) eingehende Untersuchungen gemacht, auf die allerdings hier nicht näher eingegangen werden kann, die aber unter anderem die schon vorher bekannte Beobachtung bestätigen, dass während der Regeneration Unregelmässigkeiten in dem Verhalten zwischen Hämoglobinmenge und Erythrozytengehalt vorkommen können. Dies erklärt er durch die Annahme, dass es in Übereinstimmung mit der Ansicht von Bohr (vergl. S. 267) verschiedene Hämoglobine mit einem verschiedenen Eisengehalte gibt. Eine bedeutende Verminderung der Zahl der roten Blutkörperchen kommt auch bei chronischer Anämie und Chlorose vor; doch kann in solchen Fällen eine wesentliche Abnahme des Hämoglobingehaltes ohne eine wesentliche Abnahme der Zahl der Blutkörperchen vorkommen. Für die Chlorose als kennzeichnend betrachtet man auch allgemein eher eine Verminderung des Hämoglobingehaltes als eine verminderte Anzahl der roten Blutkörperchen. Die Angaben über die Blutveränderungen bei Anämie und Chlorose differieren übrigens recht wesentlich[2]).

Verminderung der Zahl der roten Blutkörperchen.

Eine höchst bedeutende Abnahme der Anzahl der roten Blutkörperchen (auf 300 000—400 000 in 1 cmm) und Verminderung des Hämoglobingehaltes (auf $^1/_8$—$^1/_{10}$) kommt bei der perniziösen Anämie von (Hayem, Laache u. a.). Dagegen sollen dabei die einzelnen roten Blutkörperchen grösser und reicher an Hämoglobin als gewöhnlich sein. Nach Hayem steht ihre Anzahl in einem umgekehrten Verhältnis zu ihrem Hämoglobingehalte. Ausserdem zeigen die roten Blutkörperchen bei perniziöser Anämie oft, aber nicht immer, diese eigentümlichen und ausserordentlichen Verschiedenheiten an Form und Grösse, welche von Quincke[3]) als Poikilozytose bezeichnet worden sind.

Perniziöse Anämie.

Die Anzahl der Leukozyten kann, wie oben genannt, unter physiologischen Verhältnissen, wie nach einer eiweissreichen Mahlzeit, vermehrt werden (physiologische Leukozytose). Unter pathologischen Verhältnissen kann eine hochgradige Leukozytose auftreten, und dies ist besonders der Fall in der Leukämie, welche durch einen sehr grossen Reichtum des Blutes an Leukozyten

Leukozytose.

[1]) Zeitschr. f. Biol. **49**.

[2]) Ausführliche Analysen vom chlorotischen Blute hat F. Erben, Zeitschr. f. klin. Med. **47** mitgeteilt.

[3]) Laache, Die Anämie, Christiania 1883, wo man auch die Literatur findet; Quincke, Deutsch. Arch. f. klin. Med. **20** u. **25**. Eine ausführlichere chemische Analyse des Blutes hat Erben ausgeführt, Zeitschr. f. klin. Med. **40**.

charakterisiert ist. Die Anzahl der Leukozyten ist in dieser Krankheit stark vermehrt und zwar nicht nur absolut, sondern auch im Verhältnisse zu der Anzahl der roten Blutkörperchen, welche in der Leukämie bedeutend vermindert ist. Das Blut der Leukämischen hat ein niedrigeres spezifisches Gewicht als das gewöhnliche (1,035—1,040) und eine hellere Farbe, als ob es mit Eiter vermischt wäre. Die Reaktion ist alkalisch, nach dem Tode aber oft sauer, wahrscheinlich von einer Zersetzung des oft bedeutend vermehrten Lezithins herrührend. Im leukämischen Blute hat man ferner flüchtige Fettsäuren, Milchsäure, Glyzerinphosphorsäure, grössere Mengen von Purinbasen und sogen. Charcotsche Kristalle (vergl. den Samen, Kap. 13) gefunden. Das im Leichenblute Leukämischer gefundene Pepton (Albumose) ist nach Erben[1]) ein Verdauungsprodukt, welches durch ein von den Leukozyten stammendes, tryptisches Enzym sowie durch Spuren eines peptischen Enzymes gebildet wird. Eine chemische Analyse von leukämischem Blute ist übrigens neuerdings von Erben[2]) ausgeführt und veröffentlicht worden.

Leukämisches Blut.

Über die chemische Zusammensetzung des Blutes in Krankheiten liegt eine grosse Menge von Untersuchungen vor. Da aber über die Zusammensetzung des Blutes bei gesunden Individuen nur wenige Analysen vorliegen, und da folglich die Schwankungen unter physiologischen Verhältnissen zu wenig bekannt sind, ist es schwer, aus den Analysen pathologischen Blutes allgemeine Schlüsse zu ziehen. Da hierzu kommt, dass die Fülle der einander leider nicht selten widersprechenden Angaben über die Zusammensetzung des Blutes kranker Menschen keine kürzere Übersicht gestattet, muss bezüglich der Veränderungen des Blutes in Krankheiten auf grössere Werke hingewiesen werden.

Blut in Krankheiten.

Die Menge des Blutes ist zwar bei verschiedenen Tierarten und bei verschiedenen Körperzuständen etwas schwankend; im allgemeinen wird aber die ganze Blutmenge bei Erwachsenen zu etwa $^1/_{13}$—$^1/_{14}$ und bei Neugeborenen zu etwa $^1/_{19}$ von dem Körpergewichte angeschlagen. Haldane und Lorrain Smith[3]), welche nach einer neuen Methode Bestimmungen der Blutmenge ausgeführt haben, fanden bei 14 Personen Schwankungen zwischen $^1/_{16}$ und $^1/_{30}$ des Körpergewichtes. Nach derselben Methode bestimmte Oerum[4]) die Blutmenge zu im Mittel bei Männern rund $^1/_{19}$ und bei Weibern $^1/_{22}$ von dem Körpergewichte. Fette Individuen sollen relativ blutärmer als magere sein. Während der Inanition nimmt die Blutmenge weniger rasch als das Körpergewicht ab (Panum)[5]) und sie kann deshalb auch verhältnismässig grösser bei hungernden als bei gut genährten Individuen sein.

Blutmenge.

Durch vorsichtige Aderlässe kann die Blutmenge ohne gefahrdrohende

---

[1]) Erben, Zeitschr. f. Heilkunde **24** und Hofmeisters Beiträge 5. Vergl. auch Schumm, ebenda **4** u. **5**. Vergl. ferner Fussnote 6, S. 290.

[2]) Zeitschr. f. klin. Med. Bd. **66**, (1908).

[3]) Journ. of Physiol. **25**.

[4]) Deutsch. Arch. f. klin. Med. **93** (1908).

[5]) Virchows Arch. **29**.

Symptome bedeutend vermindert werden. Ein Blutverlust bis zu $^1/_4$ der normalen Blutmenge hat kein dauerndes Sinken des Blutdruckes in den Arterien zur Folge, weil nämlich die kleineren Arterien dabei durch Kontraktion der kleineren Blutmenge sich anpassen (Worm Müller)[1]. Blutverluste bis zu $^1/_3$ der Blutmenge setzen dagegen den Blutdruck erheblich herab, und Erwachsenen kann ein Verlust von der halben Blutmenge lebensgefährlich werden. Je schneller die Blutung erfolgt, um so gefährlicher ist sie. Neugeborene sind gegen Blutverluste sehr empfindlich, und ebenso sind fette Personen, Greise und Schwächlinge gegen solche weniger widerstandsfähig. Frauen ertragen Blutverluste besser als Männer. Blutverluste.

Die Blutmenge kann auch durch Injektion von Blut derselben Tierart bedeutend vermehrt werden (Panum, Landois, Worm Müller, Ponfick). Nach Worm Müller kann sogar die normale Blutmenge bis zu 83 p. c. vermehrt werden, ohne dass ein abnormer Zustand oder ein dauernd erhöhter Blutdruck eintritt. Eine Vermehrung der Blutmenge bis zu 150 p. c. kann jedoch unter beträchtlichen Blutdrucksschwankungen direkt das Leben gefährden (Worm Müller). Wird durch Transfusion von Blut derselben Tierart die Blutmenge eines Tieres vermehrt, so findet eine reichlichere Lymphbildung statt. Das überschüssige Wasser wird durch den Harn ausgeschieden; und da das Eiweiss des Blutserums rasch zersetzt wird, während die roten Blutkörperchen weit langsamer zerfallen (Tschirjew, Forster, Panum, Worm Müller)[2], kommt allmählich eine Polyzythämie zustande. Bluttransfusion.

Die Blutmenge der verschiedenen Organe hängt wesentlich von der Tätigkeit derselben ab. Während der Arbeit ist der Stoffwechsel in einem Organe lebhafter als während der Ruhe, und der regere Stoffwechsel ist mit einem reichlicheren Blutzufluss verbunden. Während die Gesamtblutmenge des Körpers konstant bleibt, kann also die Blutverteilung in den verschiedenen Organen bei verschiedenen Gelegenheiten eine verschiedene sein. Im allgemeinen dürfte jedoch der Blutgehalt eines Organes einen ungefähren Massstab für den mehr oder weniger lebhaften Stoffwechsel in demselben abgeben können, und von diesem Gesichtspunkte aus dürfte es von Interesse sein, die Blutverteilung in den verschiedenen Organen und Organgruppen kennen zu lernen. Nach Ranke[3], dem wir besonders unsere Kenntnis von der Beziehung des Blutfüllungswechsels zum Tätigkeitswechsel der Organe zu verdanken haben, soll von der gesamten Blutmenge (beim Kaninchen) etwa $^1/_4$ auf sämtliche Muskeln in der Ruhe, $^1/_4$ auf das Herz und die grossen Blutgefässe, $^1/_4$ auf die Leber und $^1/_4$ auf sämtliche übrige Organe kommen. Blutverteilung der Organe.

[1]) Transfusion und Plethora. Christiania 1875.

[2]) Panum, Nord. Med. Ark. **7**, Virchows Arch. **63**; Landois, Zentralbl. f. d. med. Wiss. 1875 und: Die Transfusion des Blutes, Leipzig 1875; Worm Müller, Transfusion und Plethora; Ponfick, Virchows Arch. **62**; Tschirjew, Arbeiten aus der physiol. Anstalt zu Leipzig 1874, S. 292; Forster, Zeitschr. f. Biol. **11**; Panum, Virchows Arch. **29**.

[3]) Die Blutverteilung und der Tätigkeitswechsel der Organe, Leipzig 1871.

Siebentes Kapitel.

Chylus, Lymphe, Transsudate und Exsudate.

I. Chylus und Lymphe.

Die Lymphe vermittelt wenigstens zum Teil den Austausch von Bestandteilen zwischen Blut und Geweben. Aus dem Blute treten in die Lymphe die zur Ernährung der Gewebe nötigen Stoffe über, während die Gewebe ihrerseits an die Lymphe Wasser, Salze und Stoffwechselprodukte abgeben. Die Lymphe stammt also teils von dem Blute und teils von den Geweben her. Vom Standpunkte rein theoretischer Erwägungen kann man folglich mit HEIDENHAIN je nach dem Ursprunge der Lymphe zwischen Blutlymphe und Gewebelymphe unterscheiden, wenn es auch noch nicht möglich ist, was der einen und was der anderen Quelle entströmt, zu sondern.

Ursprung der Lymphe.

In chemischer Hinsicht verhält sich die Lymphe wie das Plasma und sie enthält, wenigstens in der Hauptsache, qualitativ dieselben Stoffe wie dieses. Die Beobachtung von ASHER und BARBÈRA [1]), dass die Lymphe giftig wirkende Stoffwechselprodukte enthält, widerspricht einer solchen Behauptung nicht, indem nämlich nicht daran zu zweifeln ist, dass diese Produkte mit der Lymphe dem Blute zugeführt werden. Wenn das Blut nicht dieselben giftigen Wirkungen wie die Lymphe zeigt, kann dies an der starken Verdünnung, in welcher diese Stoffe im Blute vorhanden sind, liegen, und der Unterschied zwischen Blutplasma und Lymphe der grösseren Lymphstämme dürfte also wesentlich quantitativer Art sein. Dieser Unterschied besteht vor allem darin, dass die Lymphe ärmer an Eiweiss ist. Zwischen Lymphe und Chylus von nüchternen Tieren hat man bisher keinen wesentlichen chemischen Unterschied gefunden. Nach fettreicher Nahrung unterscheidet sich der Chylus dagegen von der Lymphe durch seinen Reichtum an äusserst fein verteiltem Fett, welches ihm ein milchähnliches Aussehen gibt und zu dem alten Namen „Milchsaft“ Veranlassung gegeben hat.

Übereinstimmung zwischen Lymphe und Blutplasma.

[1]) Zeitschr. f. Biol. 36.

Chylus und Lymphe enthalten wie das Plasma Serumalbumin, Serumglobuline, Fibrinogen und Fibrinferment. Besonders die zwei letztgenannten Stoffe finden sich jedoch nur in geringer Menge in diesen Säften, welche deshalb auch nur langsam („spontan") gerinnen und nur eine kleine Menge Fibrin geben. Wie andere, an Fibrinferment arme Flüssigkeiten gerinnen Chylus und Lymphe nicht auf einmal vollständig, sondern es treten in ihnen wiederholt neue Gerinnungen auf. Eiweissstoffe.

Die Extraktivstoffe scheinen dieselben wie in dem Plasma zu sein. Zucker oder jedenfalls reduzierende Substanz kommt in etwa derselben Menge wie in dem Blutserum, aber in grösserer Menge als in dem Blute vor, was man so erklärt, dass die Blutkörperchen keinen Zucker enthalten. Das in der Lymphe von Dastre[1]) nachgewiesene Glykogen kommt, wie er gezeigt hat, nur in den Leukozyten vor. Wie das Blutplasma enthält auch die Lymphe nach Röhmann und Bial ein diastatisches Enzym, und der Chylus eines verdauenden Hundes besitzt nach Lépine[2]) eine grosse glykolytische Fähigkeit. Der Gehalt an Harnstoff beträgt nach Wurtz[3]) bei verschiedenen Tieren 0,12—0,28 p. m. Die Mineralstoffe scheinen dieselben wie in dem Plasma zu sein. Extraktivstoffe und Enzyme.

Als Formelemente sind für Chylus und Lymphe gemeinsam: Leukozyten und rote Blutkörperchen. Der Chylus hat bei nüchternen Tieren das Aussehen der Lymphe. Nach fettreicher Nahrung ist er dagegen milchig trübe, teils von kleineren Fettkügelchen wie in der Milch, teils, und zwar hauptsächlich, von staubförmig fein verteiltem Fett. Die Natur des im Chylus vorhandenen Fettes hängt von der Art des Fettes in der Nahrung ab. Zum unverhältnismässig grössten Teile besteht es aus Neutralfett, und selbst nach Fütterung mit reichlichen Mengen freien Fettsäuren hat man im Chylus hauptsächlich Neutralfette mit nur kleinen Mengen Fettsäuren oder Seifen gefunden (Munk)[4]). Das Fett des Chylus.

Die Gase des Chylus sind noch nicht untersucht worden, und bisher scheint man noch nicht die Gase einer völlig normalen menschlichen Lymphe untersucht zu haben. Die Gase der Hundelymphe enthalten nach Hammarsten höchstens Spuren von Sauerstoff und bestehen aus 37,4—53,1 p. c. CO_2 und 1,6 p. c. N, bei 0^0 und 760 mm Hg-Druck berechnet. Die Hauptmasse der Kohlensäure in der Lymphe scheint fest chemisch gebunden zu sein. Vergleichende Analysen von Blut und Lymphe haben gezeigt, dass die Lymphe mehr Kohlensäure als das arterielle, aber weniger als das venöse Blut enthält. Die Tension der Kohlensäure ist nach Pflüger und Strassburg[5]) in der Lymphe geringer als in dem venösen, aber grösser als in dem arteriellen Blute. Die Gase der Lymphe.

[1]) Compt. rend. soc. biol. **47** und Compt. Rend. **120**; Arch. de physiol. (5) **7**.

[2]) Röhmann u. Bial, Pflügers Arch. **52**, **53** u. **55**; Lépine, Compt. Rend. **110**.

[3]) Compt. Rend. **49**.

[4]) Virchows Arch. **80** u. **123**. Bezüglich des Chylusfettes siehe ferner Erben, Zeitschr. f. physiol. Chem. **30**.

[5]) Hammarsten, Die Gase der Hundelymphe. Arbeiten aus der physiol. Anstalt zu Leipzig, Jahrg. 1871; Strassburg, Pflügers Arch. 6.

Die quantitative Zusammensetzung des Chylus kann selbstverständlich nicht unbedeutend wechseln[1]). Die meisten der bisher ausgeführten Analysen beziehen sich ausserdem nur auf dasjenige Gemenge von Chylus und Lymphe, welches in dem Ductus thoracicus enthalten ist. Das spez. Gewicht schwankt zwischen 1,007 und 1,043. Als Beispiele von der Zusammensetzung des Chylus von Menschen werden hier zwei Analysen mitgeteilt. Die erste ist von Owen-Rees am Chylus eines Hingerichteten und die zweite von Hoppe-Seyler[2]) in einem Falle von Ruptur des Ductus thoracicus ausgeführt worden. In dem letzten Falle war der Faserstoff vorher abgeschieden. Die Zahlen beziehen sich auf 1000 Teile.

Zusammensetzung des Chylus.

	Nr. 1.	Nr. 2.	
Wasser	904,8	940,72	Wasser
Feste Stoffe	95,2	59,28	Feste Stoffe
Fibrin	Spuren	—	
Albumin	70,8	36,67	Albumin
Fett	9,2	7,23	Fett
Übrige organische Stoffe	10,8	2,35	Seifen
		0,83	Lezithin
		1,32	Cholesterin
		3,63	Alkoholextraktstoffe
		0,58	Wasserextraktstoffe
Salze	4,4	6,80	Lösliche Salze
		0,35	Unlösliche Salze.

Die Menge des Fettes wechselt sehr und kann nach Einnahme von grossen Fettmengen mit der Nahrung bedeutend vermehrt werden. J. Munk und A. Rosenstein[3]) haben Lymphe, bezw. Chylus aus einer Lymphfistel am Ende des oberen Drittels vom Unterschenkel eines 18jährigen, 60 kg schweren Mädchens untersucht, und der höchste von ihnen nach Fettgenuss beobachtete Fettgehalt der chylösen Lymphe war 47 p. m. In der Hungerlymphe derselben Patientin war der Fettgehalt dagegen nur 0,6—2,6 p. m. Die Menge der Seifen war stets gering und nach Aufnahme von 41 g Fett war die Menge derselben nur etwa $^1/_{20}$ von der des Neutralfettes. O. Schumm[4]) fand in dem rahmähnlichen Inhalte einer von dem Mesenterium ausgehenden Chyluszyste den hohen Gehalt von 357,8 p. m. Fett und verhältnismässig viel Kalziumseifen.

Fettgehalt.

Analysen des Chylus von Tieren sind auch zu wiederholten Malen ausgeführt worden. Da aber aus diesen Analysen als hauptsächlichstes Resultat die Tatsache hervorzugehen scheint, dass der Chylus eine Flüssigkeit von sehr wechselnder Zusammensetzung ist, welche dem Blutplasma am nächsten steht und von ihm hauptsächlich durch einen grösseren Fettgehalt und einen geringeren Gehalt an festen Stoffen unterschieden ist, dürfte es genügend sein,

Chylus von Tieren.

[1]) Vergl. auch Panzer, Zeitschr. f. physiol. Chem. **30**.

[2]) Owen-Rees, zit. nach Hoppe-Seyler, Physiol. Chem. S. 595; Hoppe-Seyler ebenda S. 597. Vergl. auch Carlier, Brit. med. Journ. 1902, S. 175 und T. Sollmann, Amer. Journ. of Physiol. **17**.

[3]) Virchows Arch. **123**.

[4]) Zeitschr. f. physiol. Chem. **49**.

bezüglich dieser Analysen auf ausführlichere Lehr- oder Handbücher, wie z. B. das Lehrbuch der physiologischen Chemie von v. GORUP-BESANEZ, 4. Auflage, hinzuweisen.

Die Zusammensetzung der Lymphe ist auch eine sehr wechselnde und das spezifische Gewicht zeigt etwa dieselben Schwankungen wie das des Chylus. Von den hier unten angeführten Analysen beziehen sich Nr. 1 und 2 (von GUBLER und QUEVENNE) auf Lymphe aus dem Oberschenkel einer 39-jährigen Frau und Nr. 3 (v. SCHERER) auf Lymphe aus den sackartig ausgedehnten Lymphgefässen des Samenstranges. Nr. 4 ist eine von C. SCHMIDT[1]) ausgeführte Analyse von Lymphe aus dem rechten Halslymphstamme eines Füllen. Die Zahlen beziehen sich auf 1000 Teile.

	1	2	3	4
Wasser	939,9	934,8	957,6	955,4
Feste Stoffe	60,1	65,2	42,4	44,6
Fibrin	0,5	0,6	0,4	2,2
Albumin	42,7	42,8	34,7	
Fett, Cholesterin, Lezithin	3,8	9,2	—	35,0
Extraktivstoffe	5,7	4,4	—	
Salze	7,3	8,2	7,2	7,5

Zusammensetzung der Lymphe.

Die Menge der Salze in der von C. SCHMIDT untersuchten Pferdelymphe, ebenfalls auf 1000 Teile Lymphe berechnet, war folgende:

Chlornatrium	5,67
Natron	1,27
Kali	0,16
Schwefelsäure	0,09
An Alkalien gebundene Phosphorsäure	0,02
Phosphorsaure Erden	0,26

In dem von MUNK und ROSENSTEIN untersuchten Falle schwankte die Menge der festen Stoffe in der Lymphe im nüchternen Zustande der Patientin zwischen 37,7 und 57,2 p. m. Diese Schwankungen hängen wesentlich von der Sekretionsgrösse ab, so dass die niedrigen Werte mit einer lebhafteren Sekretion zusamenfielen und umgekehrt. Die Hauptmasse der festen Stoffe bestand aus Eiweiss, und die Relation zwischen Globulin und Albumin war gleich 1 : 2,4 bis 4. Die Mineralstoffe in 1000 Teilen (chylöser) Lymphe waren NaCl 5,83; Na_2CO_3 2,17; K_2HPO_4 0,28; $Ca_3(PO_4)_2$ 0,28; $Mg_3(PO_4)_2$ 0,09 und $Fe(PO_4)$ 0,025. CARLSON, GREEN und LUCKHARDT[2]) haben in neuester Zeit vergleichende Bestimmungen der NaCl-Menge in Blutserum und Lymphe von demselben Individuum (Pferd und Hund) gemacht und dabei gefunden, dass die Lymphe regelmässig reicher an Chloriden ist, ein Verhalten, welches nach ihnen schwer mit der Annahme von Filtrations- und Transsudationsvorgängen bei der Lymphbildung zu vereinbaren ist.

Zusammensetzung der Lymphe.

Unter besonderen Verhältnissen kann die Lymphe so reich an fein verteiltem Fett werden, dass sie dem Chylus ähnlich wird. Solche Lymphe ist

[1]) GUBLER u. QUEVENNE, zit. nach HOPPE-SEYLER, Physiol. Chem. S. 591; SCHERER ebenda S. 591; C. SCHMIDT ebenda S. 592.

[2]) Amer. Journ. of Physiol. **22** (1908).

Pathologische Lymphe.

von Hensen in einem Falle von Lymphfistel bei einem 10jährigen Knaben und von Lang [1]) in einem Falle von Lymphfistel am linken Oberschenkel eines 17jährigen Mädchens untersucht worden. In der von Hensen untersuchten Lymphe schwankte die Menge des Fettes in 19 Analysen zwischen 2,8 und 36,9 p. m.; die von Lang untersuchte Lymphe enthielt als Mittel 24,85 p. m. Fett.

Die Mengen der abgesonderten Lymphe können selbstverständlich unter verschiedenen Verhältnissen bedeutend wechseln und wir haben kein Mittel sie zu messen. Die Mächtigkeit des Lymphstromes ist nämlich weder ein Mass für die Ergiebigkeit der Zufuhr von Ernährungsmaterial zu den Organelementen noch für die Abfuhr von Stoffwechselprodukten, und die Lymphröhren spielen nach Heidenhain nur „die Rolle von Drainröhren, dazu bestimmt, überschüssige Flüssigkeit aus den Lymphspalten abzuführen, sobald der Druck in den letzteren eine gewisse Höhe überschreitet". Die Menge der aus dem Ductus thoracicus ausfliessenden, 24stündigen Lymphmenge hat man indessen an Tieren zu bestimmen versucht. Diese Menge beträgt für einen 10 Kilo schweren Hund nach Heidenhain als Mittel 640 ccm.

Menge der Lymphe.

Bestimmungen der Lymphmenge an Menschen liegen ebenfalls vor. Aus dem durchtrennten Ductus thoracicus eines 60 Kilo schweren Kranken konnte Noël-Paton [2]) als Mittel pro 1 Minute 1 ccm Lymphe gewinnen. Aus dieser Menge kann indessen die Menge pro 24 Stunden nicht berechnet werden. In dem Falle von Munk und Rosenstein wurden innerhalb 12—13 Stunden nach der Nahrungsaufnahme im ganzen 1134—1372 g Chylus aufgefangen. Auch im nüchternen Zustande oder nach 18stündigem Hungern fanden sich noch 50 bis 70 g pro Stunde, zuweilen 120 g und darüber, besonders in der ersten Stunde nach vorausgegangener kräftiger Bewegung.

Auf die Grösse der Lymphabsonderung üben mehrere Umstände einen merkbaren Einfluss aus. Während des Hungerns wird weniger Lymphe als nach Aufnahme von Nahrung gebildet. Bei Versuchen an Hunden beobachtete Nasse [3]), dass bei Fütterung mit Fleisch etwa 36 p. c. mehr Lymphe als nach Fütterung mit Kartoffeln und etwa 54 p. c. mehr als nach 24stündigem Hungern gebildet wurden. Hierher gehört auch die wichtige Beobachtung von Asher und Barbèra [4]), dass bei reiner Eiweissnahrung der Lymphstrom aus dem Brustgange vermehrt ist, und ferner, dass die Steigerung der Lymphabscheidung der Stickstoffausscheidung im Harne, d. h. also auch der Resorption des Eiweisses aus dem Magen-Darmkanale, parallel geht.

Einfluss der Nahrung.

Vermehrung der gesamten Blutmenge, wie z. B. durch Transfusion von Blut, besonders aber verhinderter Abfluss des Blutes durch Unterbindung der

[1]) Hensen, Pflügers Arch. **10**; Lang, vergl. Malys Jahresb. **4**.

[2]) Journ. of Physiol. **11**.

[3]) Zit. nach Hoppe-Seyler, Physiol. Chem. S. 593.

[4]) Die Arbeiten von Asher und Mitarbeitern, Barbèra, Gies und Busch über die Lymphbildung findet man in Zeitschr. f. Biol. **36**, **37**, **40**.

Venen hat eine Vermehrung der Lymphmenge zur Folge. Sogar sehr erhebliche Änderungen des Aortendruckes beeinflussen dagegen nach HEIDENHAIN die Ergiebigkeit des Lymphstromes nur wenig. Durch kräftige aktive und passive Bewegungen der Glieder kann man die Lymphmenge steigern (LESSER). Unter dem Einflusse der Curarevergiftung findet eine Vermehrung der Lymphabsonderung statt (PASCHUTIN, LESSER)[1]) und es nimmt hierbei auch die Menge der festen Stoffe in der Lymphe zu.

Wirkung des Blutdruckes und anderer Umstände.

Von besonders grossem Interesse sind aber die lymphtreibenden Stoffe, die sog. Lymphagoga, von denen es nach HEIDENHAIN[2]) zwei verschiedene Hauptgruppen gibt. Die Lymphagoga erster Ordnung — Extrakte auf Krebsmuskeln, Blutegeln, Anodonten, Leber und Darm von Hunden, ferner Pepton, Hühnereiweiss, Erdbeerenextrakt, Stoffwechselprodukte von Bakterien u. a. — bewirken eine reichliche Lymphabsonderung ohne Erhöhung des Blutdruckes und hierbei wird das Blutplasma ärmer, die Lymphe dagegen reicher an Eiweiss als vorher. Für die Bildung dieser Lymphe, die von ihm als Blutlymphe bezeichnet wurde, glaubte HEIDENHAIN eine besondere sekretorische Wirkung des Kapillarwandendotheles annehmen zu müssen. Die Lymphagoga zweiter Ordnung — wie Zucker, Harnstoff, Kochsalz und andere Salze — rufen ebenfalls eine reichliche Lymphbildung hervor. Hierbei werden aber sowohl das Blut wie die Lymphe reicher an Wasser als vorher. Dieser vermehrte Wassergehalt rührt nach HEIDENHAIN von einer vermehrten Wasserabgabe der Gewebselemente her, und diese Lymphe soll also nach ihm hauptsächlich Gewebelymphe sein. Für die Bildung dieser Lymphe muss allerdings die Diffusion eine grosse Bedeutung haben; daneben sollen aber auch — nach HEIDENHAIN wenigstens für gewisse Stoffe wie den Zucker — die Endothelzellen sekretorisch wirksam sein.

Lymphagoga und Lymphbildung.

Während man früher die Lymphbildung in rein physikalischer Weise, hauptsächlich durch Filtration und ferner durch Osmose zwischen Blut und Gewebeflüssigkeit zu erklären versucht hatte, war es also nach HEIDENHAIN, dem sich auch HAMBURGER später anschloss, notwendig, ausserdem auch eine aktive, sekretorische Tätigkeit des Kapillarendothels anzunehmen.

Lymphbildung.

Eine andere Anschauung, welche ebenfalls neben den physikalischen Vorgängen ein besonderes physiologisches Moment zur Erklärung der Lymphbildung heranzieht, rührt von ASHER und seinen Mitarbeitern (BARBÈRA, GIES und BUSCH) her. Nach ihnen ist die Lymphe ein Produkt der Arbeit der Organe; ihre Menge ist von der grösseren oder geringeren Tätigkeit derselben abhängig, und die Lymphe ist dadurch ein Mass der Arbeit der Organe. Die nahe Beziehung zwischen Lymphbildung und Organarbeit ist auch für mehrere Organe, insbesondere für die Leber, bewiesen worden. STARLING hatte gezeigt,

[1]) LESSER, Arbeiten aus der physiol. Anstalt zu Leipzig, Jahrg. **6**; PASCHUTIN ebenda **7**.

[2]) HEIDENHAIN, PFLÜGERS Arch. **49**. Vergl. auch HAMBURGER, Zeitschr. f. Biol. **27** u. **30** und besonders ZIEGLERS Beitr. zur path. Anat. u. zur allgem. Path. **14**, S. 443, ferner Arch. f. (Anat. u.) Physiol. 1895 u. 1896.

dass nach Einführung von Lymphagoga erster Ordnung hauptsächlich Leberlymphe sezerniert wird, was er als einen Beweis gegen die Ansicht Heidenhains verwertete und durch die Annahme einer, infolge der giftigen Reizwirkung dieser Stoffe, erhöhten Permeabilität der Gefässwand erklären zu können glaubte. Nach Asher dagegen rührt dieser gesteigerte Lymphfluss daher, dass die fraglichen Stoffe — wie überhaupt diejenigen Einflüsse, welche die Tätigkeit der Leber anregen — zu einer vermehrten Lymphbildung in diesem Organe führen. Diese Annahme findet eine Stütze in den Erfahrungen über die Einwirkung der Lymphagoga auf Blutgerinnung und Lebertätigkeit (Delezenne u. a.), denn nach Gley haben diese Stoffe gleichzeitig eine lymphagoge und eine, die Sekretion der Drüsen anregende Wirkung. Ein direkter Beweis für die Einwirkung der Lymphagoga erster Ordnung auf die Organe liegt ferner darin, dass nach Kusmine Pepton, Blutegelextrakt und die Extraktivstoffe der Krebsmuskeln direkt auf die Leberzellen einwirken und morphologische Veränderungen derselben hervorrufen. Der Zusammenhang zwischen Organarbeit und Lymphbildung ist übrigens ausser von den genannten Forschern auch von anderen an Muskeln und Drüsen (Hamburger, Bainbridge) gezeigt worden[1]).

Lymphbildung nach Ashers Ansicht.

Die Grösse der Organarbeit übt also gewiss einen wesentlichen Einfluss auf Menge und Beschaffenheit der Lymphe aus. Hieraus lassen sich aber keine bestimmten Schlüsse darüber ziehen, ob die Lymphbildung durch physikalisch-chemische Vorgänge allein zustande kommt, oder ob hierbei besondere, nicht näher definierbare, sog. sekretorische Kräfte mitwirken. Hinsichtlich dieser viel umstrittenen Frage ist in erster Linie daran zu erinnern, dass durch wichtige Arbeiten von Heidenhain, Hamburger, Lazarus-Barlow u. a., wie auch durch die Untersuchungen von Asher und Gies und von Mendel und Hooker[2]) über den stundenlang anhaltenden postmortalen Lymphfluss, die alte Filtrationshypothese unhaltbar geworden ist. Dass die Rolle der Filtration im Verhältnis zu derjenigen der osmotischen Kräfte nur eine geringe sein kann, ist auch von den Anhängern der physikalisch-chemischen Theorie der Lymphbildung kräftig hervorgehoben worden.

Filtrationshypothese.

Dass die Arbeit der Drüsen- und Gewebezellen einen Unterschied in dem osmotischen Drucke auf beiden Seiten der Kapillarwand bewirken muss, haben mehrere Forscher (Koranyi, Starling, Roth, Asher u. a.) in klarer Weise dargelegt. Dass dem auch so sein muss, geht aus mehreren Verhältnissen und schon daraus hervor, dass bei der Desassimilation in den Zellen Stoffe von hohem Molekulargewicht in eine grössere Anzahl von kleineren Molekülen gespalten werden, welch letztere direkt, falls sie die Zellen verlassen und in die Gewebeflüssigkeit übergehen, oder indirekt, wenn sie in den Zellen verbleiben,

[1]) Hinsichtlich der hier zitierten Arbeiten wie bezüglich der Literatur über Lymphbildung überhaupt kann auf die Arbeit von Ellinger, „Die Bildung der Lymphe", Ergebn. der Physiol. **1**, Abt. 1, 1902, und Asher, Bioch. Zentralbl. **4** hingewiesen werden.

[2]) Amer. Journ. of Physiol. **7**. Siehe im übrigen Fussnote 1.

die osmotische Spannung innerhalb derselben vermehren und dadurch eine Wasseraufnahme aus der Flüssigkeit verursachen, den osmotischen Druck der Gewebeflüssigkeit vermehren müssen. Da die Zellen auch umgekehrt durch Synthese aus einfachen Molekülen ihre hochkomplizierten Bestandteile aufbauen, und da die Hauptprodukte der Desassimilation Kohlensäure und Wasser sind, lassen sich diese verwickelten Verhältnisse allerdings noch nicht klar überblicken. Wie man sich aber die Sache vorstellt, immer müssen hierdurch Änderungen in der einen oder anderen Richtung in dem osmotischen Drucke auf beiden Seiten der Kapillarwand entstehen. Ob aber diese und andere physikalisch-chemischen Vorgänge zur Erklärung der Lymphbildung allein genügend sind (Cohnstein, Ellinger), ist noch eine offene, streitige Frage. (Man vergleiche hierüber Ellinger: „Die Bildung der Lymphe", Ergebnisse der Physiologie Bd. I, Abt. 1, S. 355, und L. Asher: „Die Bildung der Lymphe", Biochemisches Zentralblatt 4 S. 1 und 45).

Osmotischer Druck und Lymphbildung.

II. Transsudate und Exsudate.

Die serösen Häute werden normalerweise von Flüssigkeit feucht erhalten, deren Menge jedoch nur an wenigen Orten, wie in der Perikardialhöhle und den Arachnoidealräumen, so gross ist, dass sie der chemischen Analyse zugänglich gemacht werden kann. Unter krankhaften Verhältnissen dagegen kann ein reichlicherer Übertritt von Flüssigkeit aus dem Blute in die serösen Höhlen, in das Unterhautzellgewebe oder unter die Epidermis stattfinden und in dieser Weise können pathologische Transsudate entstehen. Dergleichen, der Lymphe nahe verwandte, echte Transsudate sind im allgemeinen arm an Formelementen, Leukozyten, und liefern nur wenig oder fast gar kein Fibrin, während die entzündlichen Transsudate, die sogen. Exsudate, im allgemeinen reich an Leukozyten sind und verhältnismässig viel Fibrin liefern. In dem Masse, wie ein Transsudat reicher an Leukozyten ist, steht es dem Eiter näher, während es mit abnehmendem Gehalte an solchen den eigentlichen Transsudaten oder der Lymphe ähnlicher wird.

Transsudate und Exsudate.

Es wird gewöhnlich angenommen, dass für die Entstehung der Transsudate und Exsudate die Filtration von grosser Bedeutung sei. Als Stütze für diese Anschauung hat man auch den Umstand angeführt, dass diese sämtlichen Flüssigkeiten die im Blutplasma vorkommenden Salze und Extraktivstoffe in etwa derselben Menge wie das Blutplasma selbst enthalten, während der Gehalt an Eiweiss regelmässig kleiner als in dem Blutplasma ist. Während die verschiedenen, zu dieser Gruppe gehörenden Flüssigkeiten etwa denselben Gehalt an Salzen und Extraktivstoffen haben, unterscheiden sie sich nämlich voneinander hauptsächlich durch einen verschiedenen Gehalt an Eiweiss und Formelementen wie auch durch einen verschiedenen Gehalt an den Umsetzungs- und Zerfallsprodukten der letzteren — verändertem Blutfarbstoffe, Cholesterin usw. Die Übereinstimmung in dem Gehalte an Salzen und Extraktivstoffen zwischen Blut

Entstehungsweise der Transsudate

und Transsudaten kann allerdings ebensowenig wie bezüglich der Lymphbildung als Beweis für eine Filtration dienen, aber trotzdem kann aus anderen Gründen nicht daran gezweifelt werden, dass ausser der Osmose auch die Filtration oft von grosser Bedeutung für das Zustandekommen eines Transsudates ist. In welchem Umfange die Filtration bei ganz normaler Gefässwand wirksam ist, steht aber noch dahin.

Als ein zweites, wichtiges Moment für das Zustandekommen einer Transsudation nimmt man allgemein auch eine krankhaft veränderte Permeabilität der Kapillarwände an. Durch diese Annahme erklärt man oft den Umstand, dass der grösste Gehalt an Eiweiss in den Transsudaten bei entzündlichen Vorgängen vorkommt, wobei man indessen auch dem reichlicheren Gehalte solcher Transsudate an Formelementen gebührende Rechnung trägt. Aus dem grossen Gehalte an zerfallenden Formelementen erklärt sich auch zum grossen Teil der hohe Eiweissgehalt der Transsudate bei formativer Reizung überhaupt. Durch die Gegenwart von Formelementen ist wohl auch die von Paijkull[1]) gemachte interessante Beobachtung zu erklären, dass in vielen Fällen, in welchen eine entzündliche Reizung stattgefunden hat, die Flüssigkeit Nukleoalbumin (oder Nukleoproteid?) enthält, während diese Substanz in den Transsudaten bei Abwesenheit von entzündlichen Prozessen zu fehlen scheint. Eine solche phosphorhaltige Proteinsubstanz kommt jedoch nicht in allen entzündlichen Exsudaten vor.

Permeabilität der Gefässwand.

Wenn eine sekretorische Funktion dem Kapillarendothel, entsprechend den Anschauungen von Heidenhain, zukommen würde, hätte man a priori als dritte Ursache der Transsudation auch eine abnorm gesteigerte Sekretionsfähigkeit dieses Endothels anzunehmen. Diejenigen Beobachtungen, welche zugunsten einer solchen Annahme sprechen, dürften jedoch ebenso gut durch die Annahme einer veränderten Permeabilität der Kapillarwand erklärt werden können.

Entstehung der Transsudate

Durch eine verschiedene Beschaffenheit des Kapillarendothels hat man vielleicht auch den von C. Schmidt[2]) beobachteten verschiedenen Eiweissgehalt der Gewebeflüssigkeiten in verschiedenen Gefässbezirken zu erklären. So ist beispielsweise der Eiweissgehalt der Perikardial-, Pleura- und Peritonealflüssigkeit bedeutend grösser als derjenige der sehr eiweissarmen Flüssigkeiten der Arachnoidealräume, des Unterhautzellgewebes oder der vorderen Augenkammer. Einen grossen Einfluss übt auch die Beschaffenheit des Blutes aus; so ist bei Hydrämie der Eiweissgehalt des Transsudates niedrig. Mit zunehmendem Alter eines Transsudates, wie z. B. einer Hydrozeleflüssigkeit, kann der Gehalt desselben an Eiweiss, wahrscheinlich durch Resorption von Wasser, ansteigen, und es können sogar seltene Ausnahmefälle vorkommen, in welchen ohne vorausgegangene Blutungen der Eiweissgehalt sogar grösser als in dem Blutserum ist.

Eiweissgehalt der Transsudate

[1]) Vergl. Malys Jahresb. **22**.

[2]) Zit. nach Hoppe-Seyler, Physiol. Chem. S. 607.

Die Eiweissstoffe der Transsudate sind hauptsächlich Serumalbumin, Serumglobulin und ein wenig Fibrinogen. Albumosen und Peptone kommen, mit Ausnahme vielleicht für die Zerebrospinalflüssigkeit und für diejenigen Fälle, wo eine Autolyse in der Flüssigkeit stattgefunden hat[1]), nicht vor. Die nicht entzündlichen Transsudate gerinnen in der Regel nicht spontan oder nur äusserst langsam. Nach Zusatz von Blut oder Blutserum gerinnen sie. Die entzündlichen Exsudate gerinnen dagegen regelmässig spontan und sie enthalten, wie besonders Paijkull gezeigt hat, oft Nukleoproteid (oder Nukleoalbumin). In den entzündlichen Exsudaten hat man auch regelmässig eine andere, durch Essigsäure fällbare Proteinsubstanz beobachtet, die in Transsudaten nicht oder höchstens nur in kleiner Menge vorkommt. Diese, von Moritz, Staehelin, Umber und Rivalta beobachtete und studierte Substanz ist nach den drei erstgenannten Forschern phosphorfrei, während sie nach Rivalta ein phosphorhaltiges Pseudoglobulin sein soll. Von Umber wird sie als Serosamuzin bezeichnet, trotzdem sie nur äusserst wenig reduzierendes Kohlehydrat gibt. Nach Joachim[2]) soll sie nur ein Teil des Globulins sein, eine Ansicht, die indessen wenigstens nicht für alle Fälle richtig sein kann. v. Holst[3]) hat nämlich die Angaben von Umber insoferne bestätigt, als er aus einer Aszitesflüssigkeit bei Karzinom des Magens und des Bauchfells eine Muzinsubstanz isolieren konnte, die sowohl mit dem Umberschen Serosamuzin wie mit dem Synoviamuzin identisch zu sein scheint. Allem Anscheine nach kommen in den Trans- und Exsudaten unter verschiedenen Verhältnissen verschiedene Proteinsubstanzen vor, wenn auch gewöhnlichenfalls die Globuline neben dem Serumalbumin die Hauptmenge derselben bilden. Mukoide Substanzen, welche zuerst von Hammarsten in einigen Fällen von Aszites ohne Komplikation mit Ovarialtumoren als Spaltungsprodukte einer mehr komplizierten Substanz beobachtet wurden, scheinen nach Paijkull[4]) regelmässige Bestandteile der Transsudate zu sein und sie stehen wahrscheinlich in naher Beziehung zu dem obengenannten Serosamuzin.

Eiweissstoffe der Transsudate

Über die Relation zwischen Globulin und Serumalbumin sind zahlreiche Untersuchungen, in neuerer Zeit von Joachim sogar über die Relation zwischen „Euglobulin“ und Gesamtglobulin, ausgeführt worden. Irgendwelche sichere und bestimmte Schlüsse lassen sich jedoch aus diesen Bestimmungen noch nicht ziehen. Die Relation schwankt in verschiedenen Fällen bedeutend, scheint aber

Eiweissstoffe.

[1]) Umber, Münch. med. Wochenschr. 1902 und Berlin. klin. Wochenschr. 1903. Bezüglich der Autolyse in Transsudaten vergl. man ferner Galdi, Bioch. Zentralbl. **3**, Eppinger, Zeitschr. f. Heilk. **25** und Zak, Wien klin. Wochenschr. 1905.

[2]) Paijkull l. c.; Moritz, Münch. med. Wochenschr. 1902; Staehelin ebenda 1902; Umber, Zeitschr. f. klin. Med. **48**; F. Rivalta, Bioch. Zentralbl. **2** u. **5**; Joachim, Pflügers Arch. **93**.

[3]) Zeitschr. f. physiol. Chem. **43**.

[4]) Hammarsten, Zeitschr. f. physiol. Chem. **15**; Paijkull l. c.

nach HOFFMANN und PIGEAND[1]) in jedem Falle dieselbe wie in dem Blutserum des fraglichen Individuums zu sein.

Spez. Gewicht.

Das spez. Gewicht geht dem Eiweissgehalte ziemlich parallel. Man hat auch versucht, das verschiedene spez. Gewicht als Unterscheidungsmerkmal zwischen Transsudaten und Exsudaten zu benutzen (REUSS[2]), indem nämlich jene oft ein spez. Gewicht unter 1015—1010 zeigen, während bei diesen das sp, Gewicht bis 1018 oder darüber steigen soll. Diese Regel trifft allerdings in vielen, aber nicht in allen Fällen zu.

Gase.

Die Gase der Transsudate bestehen aus Kohlensäure nebst nur kleinen Mengen von Stickstoff und höchstens Spuren von Sauerstoff. Die Kohlensäurespannung ist in den Transsudaten grösser als in dem Blute. Beimengung von Eiter setzt den Gehalt an Kohlensäure herab.

Extraktivstoffe.

Die Extraktivstoffe sind, wie oben gesagt, dieselben wie in dem Blutplasma. Harnstoff scheint in sehr wechselnder Menge vorzukommen. Zucker kommt ebenfalls in den Transsudaten vor; man weiss aber noch nicht, inwieweit die Reduktionsfähigkeit hier wie in dem Blutserum auch von anderen Stoffen herrührt. Eine reduzierende, nicht gährungsfähige Substanz ist indessen von PICKARDT in Transsudaten gefunden worden. Der Zucker ist meistens Glukose; in mehreren Fällen kommt aber auch Lävulose vor[3]). Fleischmilchsäure hat C. KÜLZ[4]) in der Perikardialflüssigkeit vom Ochsen gefunden und Bernsteinsäure ist in einigen Fällen in Hydrozeleflüssigkeiten gefunden worden, während man sie in anderen Fällen gänzlich vermisst hat. Leuzin und Tyrosin hat man bei Leberleiden, in eiterigen, in Zersetzung übergegangenen Transsudaten und nach Autolyse gefunden. Unter anderen in Transsudaten gefundenen Extraktivstoffen sind zu nennen: Allantoin, (MOSCATELLI[5]), Harnsäure, Purinbasen, Kreatin, Inosit und Brenzkatechin(?).

Verteilung des Stickstoffes.

Die Verteilung der stickstoffhaltigen Substanzen in menschlichen Trans- und Exsudaten ist bisher nur wenig studiert worden. OTORI[6]) hat gefunden, dass in bezug auf Harnstoff- und Aminosäurengehalt kein wesentlicher Unterschied zwischen serösem Exsudat und Transsudat besteht. Der Gehalt an Gesamtstickstoff und Eiweissstickstoff geht dem sp. Gewichte parallel, und ebenso verhält sich meistens der absolute Wert des Ammoniakstickstoffes und des Purinstickstoffes. Der Wert des Aminosäurenstickstoffes und des Harnstoffstickstoffes ist im Eiter aber nicht in serösen Exsudaten und Transsudaten um so grösser, je höher das sp. Gewicht ist.

---

[1]) JOACHIM l. c.; HOFFMANN, Arch. f. exp. Path. u. Pharm. **16**; PIGEAND, vergl. MALYs Jahresb. **16**.

[2]) Deutsch. Arch. f. klin. Med. **28**. Vergl. ferner OTT, Zeitschr. f. Heilk. **17**.

[3]) PICKARDT, Berlin. klin. Wochenschr. 1897. Vergl. ferner ROTMANN, Münch. med. Wochenschr. 1898; NEUBERG u. STRAUSS, Zeitschr. f. physiol. Chem. **36**.

[4]) Zeitschr. f. Biol. **32**.

[5]) Zeitschr. f. physiol. Chem. **13**.

[6]) Zeitschr. f. Heilk. **25**.

Die Untersuchungen über die molekularen Konzentrationsverhältnisse haben gezeigt, dass zwischen Exsudaten und Transsudaten keine wesentlichen und konstanten Unterschiede bestehen. Die osmotische Konzentration und die Konzentration der Elektrolyte sind im allgemeinen etwa dieselben wie beim Blutserum, wenn man auch bisweilen ziemlich abweichende Werte gefunden hat. Die Konzentration der Elektrolyte zeigt nach Bodon[1]) ebenso wie bei dem Blutserum viel geringere Schwankungen als die Gesamtkonzentration. Die titrimetrische Alkaleszenz ist in Trans- und Exsudaten etwa dieselbe und derjenigen des Blutserums gleich. Die Ermittelung der HO-Ionenkonzentration hat gezeigt, dass die Trans- und Exsudate in dieser Hinsicht ebenso neutral wie das Blutserum sind (Bodon). Molekulare Konzentration.

Aus dem oben Mitgeteilten folgt, dass ausser einem verschiedenen Gehalte an Formelementen ein verschiedener Gehalt an Eiweiss den wesentlichsten, bisher bekannten chemischen Unterschied in der Zusammensetzung der verschiedenen Trans- und Exsudate darstellt. Aus dem Grunde sind auch die quantitativen chemischen Analysen hauptsächlich insoferne von Interesse, als sie auf den Eiweissgehalt Bezug nehmen, und dies ist auch der Grund, warum in der Folge bezüglich der quantitativen Zusammensetzung das Hauptgewicht auf den Eiweissgehalt gelegt wird.

Perikardialflüssigkeit. Die Menge dieser Flüssigkeit ist auch unter physiologischen Verhältnissen so gross, dass man von Hingerichteten eine für die chemische Untersuchung genügende Menge derselben hat erhalten können. Diese Flüssigkeit ist zitronengelb, etwas klebrig und liefert angeblich mehr Faserstoff als andere Transsudate. Der Gehalt an festen Stoffen war in den von v. Gorup-Besanez, Wachsmuth und Hoppe-Seyler[2]) ausgeführten Analysen 37,5 bis 44,9 p. m. und der Gehalt an Eiweiss 22,8—24,7 p. m. In einer von Hammarsten unternommenen Analyse einer frischen Perikardialflüssigkeit von einem hingerichteten jungen Manne war die Zusammensetzung folgende, auf 1000 Gewichtsteile berechnet: Perikardialflüssigkeit.

Wasser . . .	960,85		
Feste Stoffe . .	39,15		
Eiweiss . . .	28,60	Fibrin . . .	0,31
		Globulin . .	5,95
		Albumin . .	22,34
Lösliche Salze .	8,60	NaCl . . .	7,28
Unlösliche Salze	0,15		
Extraktivstoffe .	2,00		

Zusammensetzung.

Fast dieselbe Zusammensetzung hatten die von Friend[3]) analysierten Perikardialflüssigkeiten von Pferden, mit der Ausnahme jedoch, dass diese Flüssigkeiten relativ reicher an Globulin waren. Die gewöhnliche Angabe, dass die Perikardialflüssigkeit reicher an Fibrinogen als andere Transsudate ist, dürfte

[1]) Pflügers Arch. **104**, wo man auch die Literaturhinweisungen findet.

[2]) v. Gorup-Besanez, Lehrb. d. physiol. Chem. 4. Aufl., S. 401; Wachsmuth, Virchows Arch. **7**; Hoppe-Seyler, Physiol. Chem. S. 605.

[3]) Halliburton, Text-Book of chem. Physiol. etc. London 1891, S. 347.

kaum genügend begründet sein. In einem Falle von Chyloperikardium, bei welchem es wahrscheinlich um Berstung eines Chylusgefässes oder um einen kapillaren Austritt von Chylus infolge von Stauung sich handelte, enthielt die von HASEBROEK[1]) analysierte Flüssigkeit in 1000 Teilen 103,61 feste Stoffe, 73,79 Albuminstoffe, 10,77 Fett, 3,34 Cholesterin, 1,77 Lezithin und 9,34 Salze.

Die **Pleuraflüssigkeit** kommt unter physiologischen Verhältnissen in so geringer Menge vor, dass man eine chemische Analyse derselben noch nicht hat ausführen können. Unter pathologischen Verhältnissen kann diese Flüssigkeit eine sehr wechselnde Beschaffenheit zeigen, In einigen Fällen ist sie fast ganz serös, in anderen wieder serofibrinös und in anderen endlich eiterig. In Übereinstimmung hiermit schwanken auch das spezifische Gewicht und die Eigenschaften im übrigen. Ist ein eiteriges Exsudat längere Zeit in der Pleurahöhle eingeschlossen gewesen, so kann eine mehr oder weniger vollständige Mazeration und Auflösung der Eiterkörperchen stattgefunden haben. Die entleerte, gelblich-braune oder grünliche Flüssigkeit kann dann ebenso reich an festen Stoffen als das Blutserum sein, und bei Zusatz von Essigsäure kann man einen reichlichen, grobflockigen, in überschüssiger Essigsäure sehr schwer löslichen Niederschlag von einem Nukleoproteid (dem Pyin älterer Autoren) erhalten.

Pleuraflüssigkeit.

Hinsichtlich der quantitativen Zusammensetzung der Pleuraflüssigkeiten unter pathologischen Verhältnissen liegen zahlreiche Analysen von mehreren Forschern[2]) vor. Aus diesen Analysen geht hervor, dass bei Hydrothorax das spez. Gewicht niedriger und der Gehalt an Eiweiss geringer als bei Pleuritis ist. Im ersteren Falle ist das spez. Gewicht meistens niedriger als 1015 und der Gehalt an Eiweiss 10—30 p. m. Bei akuter Pleuritis ist das spez. Gewicht meistens höher als 1020 und der Gehalt an Eiweiss beträgt 30—65 p. m. Der Gehalt an Fibrinogen, welcher beim Hydrothorax meistens kaum 0,1 p. m. beträgt, kann bei Pleuritis mehr als 1 p. m. betragen. Bei Pleuritis mit reichlicher Eiteransammlung kann das spez. Gewicht nach den Beobachtungen des Verf. sogar auf 1030 steigen. Der Gehalt an festen Stoffen ist oft 60—70 p. m., kann aber auch 90—100 p. m. betragen (HAMMARSTEN). Mukoide Substanzen sind von PAIJKULL auch in Pleuraflüssigkeiten nachgewiesen worden. Auch Fälle von chylöser Pleuritis sind bekannt; in einem solchen Falle fand MÉHU[3]) bis zu 17,93 p. m. Fett und Cholesterin in der Flüssigkeit.

Quantitative Zusammensetzung.

Die Menge der **Peritonealflüssigkeit** ist unter physiologischen Verhältnissen sehr gering. Die Untersuchungen beziehen sich nur auf die Flüssigkeit unter krankhaften Verhältnissen (Aszitesflüssigkeit). Diese kann

[1]) Zeitschr. f. physiol. Chem. **12**.

[2]) Man vergl. die Arbeiten von MÉHU, RUNEBERG, F. HOFFMANN, REUSS, welche alle von BERNHEIM in seinem Aufsatze in VIRCHOWS Arch. **131**, S. 274 zitiert sind. Vergl. ferner PAIJKULL l. c. und HALLIBURTON, Text-Book, S. 346; JOACHIM l. c.

[3]) Arch. gén. de méd. 1886, **2**. Zit. nach MALYS Jahresb. **16**.

hinsichtlich ihrer Farbe, Durchsichtigkeit und Konsistenz grosse Schwankungen darbieten.

Aszitesflüssigkeit.

Bei kachektischen Zuständen oder hydrämischer Blutbeschaffenheit ist die Flüssigkeit wenig gefärbt, milchig opaleszierend, wasserdünn, nicht spontan gerinnend, von sehr niedrigem spez. Gewicht, 1006—1010—1015, und fast frei von Formelementen. Auch bei Portalstase oder allgemeiner venöser Stase hat die Aszitesflüssigkeit ein niedriges spez. Gewicht und gewöhnlich weniger als 20 p. m. Eiweiss, wenn auch in einzelnen Fällen der Eiweissgehalt auf 35 p. m. steigen kann. Bei karzinomatöser Peritonitis kann die Flüssigkeit durch Reichtum an Formelementen verschiedener Art ein trübes, schmutzig-gräuliches Aussehen erhalten. Das spez. Gewicht ist dann höher, der Gehalt an festen Stoffen grösser und die Flüssigkeit gerinnt oft spontan. Bei entzündlichen Prozessen ist sie stroh- oder zitronengelb, von Leukozyten nebst roten Blutkörperchen etwas trübe oder rötlich und bei grösserem Reichtum an ersteren mehr eiterähnlich. Sie gerinnt spontan und kann verhältnismässig reich an festen Stoffen sein. Sie enthält regelmässig 30 p. m. Eiweiss oder darüber (wenn auch Ausnahmefälle mit niedrigerem Eiweissgehalt vorkommen) und sie kann ein spez. Gewicht von 1,030 oder mehr haben. Durch Berstung eines Chylusgefässes kann die Aszitesflüssigkeit reich an sehr fein emulgiertem Fett werden (chylöser Aszites). In solchen Fällen hat man in der Aszitesflüssigkeit 3,86—10,30 p. m. (Guinochet, Hay)[1]) oder sogar 17—43 p. m. Fett (Minkowski) gefunden.

Die Aszitesflüssigkeit in verschiedenen Krankheiten.

Auch ohne Gegenwart von viel Fett kann eine Aszitesflüssigkeit, wie Gross als erster gezeigt hat, ein chylöses Aussehen haben („pseudochylöse" Ergüsse). Die Ursache dieser chylösen Beschaffenheit eines Transsudates kennt man, trotz Untersuchungen von mehreren Forschern wie Gross, Bernert, Mosse, Strauss noch nicht, es sprechen aber mehrere Beobachtungen dafür, dass sie in irgend einer Beziehung zu dem Lezithingehalte steht. In einem von H. Wolff[2]) untersuchten Falle handelte es sich um Cholesterinölsäureester, welcher von dem Euglobulin chemisch gebunden oder molekular an dasselbe angelagert war.

Pseudochylöse Flüssigkeit.

Durch Beimengung von Flüssigkeit aus einem Ovarialkystome kann eine Aszitesflüssigkeit bisweilen pseudomuzinhaltig werden (vergl. Kap. 13). Es gibt jedoch auch andere Fälle, in welchen in Aszitesflüssigkeiten Mukoide vorkommen können, die man nach der Entfernung des Eiweisses durch Koagulation in der Siedehitze aus dem Filtrate mit Alkohol fällen kann. Solche Mukoide, welche nach dem Sieden mit Säuren reichlich reduzierende Substanz liefern, sind vom Verf. bei tuberkulöser Peritonitis und bei Cirrhosis hepatis syphilitica auch bei Männern gefunden worden. Nach den Untersuchungen von Paijkull scheinen sie oft, vielleicht regelmässig, in den Aszitesflüssigkeiten vorzukommen.

Mukoidsubstanzen.

[1]) Guinochet, vergl. Strauss: Arch. de physiol. **18**. Vergl. Malys Jahresb. **16**, S. 475.

[2]) Gross, Arch. f. exp. Path. u. Pharm. **44**; Bernert ebenda **49**; Mosse, Leyden-Festschr. 1901; Strauss zit. nach Bioch. Zentralbl. **1**, S. 437; Wolff, Hofmeisters Beiträge **5**.

Da der Gehalt an Eiweiss in Aszitesflüssigkeiten von denselben Umständen wie in anderen Trans- und Exsudaten abhängig ist, dürfte es genügend sein, als Beispiel folgende, der Abhandlung von BERNHEIM[1]) entlehnte Zusammenstellung mitzuteilen. Die Zahlen beziehen sich auf 1000 Teile Flüssigkeit:

Eiweissgehalt.

	Maximum	Minimum	Mittel
Cirrhosis hepatis . . .	34,5	5,6	9,69—21,06
Morbus Brightii	16,11	10,10	5,6 —10,36
Peritonit. tuberculos. und idiopathic.	55,8	18,72	30,7 —37,95
Peritonit. carcinomatos. .	54,20	27,00	35,1 —58,96

JOACHIM fand in der Zirrhose die höchsten relativen Globulinwerte und die niedrigsten Albuminwerte; beim Karzinom dagegen die niedrigsten Globulin- und die höchsten Albuminwerte. Zwischen der Zirrhose und dem Karzinom standen die Werte bei kardialer Stauung.

In Aszitesflüssigkeiten hat man Harnstoff, bisweilen nur in Spuren, bisweilen in grösserer Menge (4 p. m. bei Albuminurie), ferner Harnsäure, Allantoin bei Leberzirrhose (MOSCATELLI), Xanthin, Kreatin, Cholesterin, Zucker, diastatische und proteolytische Enzyme, nach HAMBURGER[2]) auch eine Lipase, gefunden.

Hydrozele- und Spermatozeleflüssigkeiten. Diese Flüssigkeiten unterscheiden sich in verschiedener Hinsicht wesentlich voneinander: Die Hydrozeleflüssigkeiten sind regelmässig gefärbt, heller oder dunkler gelb, bisweilen bräunlich mit einem Stich ins Grünliche. Sie haben ein verhältnismässig hohes spez. Gewicht, 1,016—1,026, mit einem wechselnden, aber im allgemeinen verhältnismässig hohen Gehalt an festen Stoffen, im Mittel 60 p. m. Sie gerinnen bisweilen spontan, bisweilen erst nach Zusatz von Fibrinferment oder Blut. Als Formbestandteile enthalten sie hauptsächlich Leukozyten. Bisweilen enthalten sie auch eine kleinere oder grössere Menge von Cholesterinkristallen.

Die Spermatozeleflüssigkeiten dagegen sind in der Regel farblos, dünnflüssig, trübe, wie ein mit Milch vermischtes Wasser. Bisweilen reagieren sie schwach sauer. Sie haben ein niedriges spez. Gewicht, 1,006 à 1,010, einen nur geringen Gehalt an festen Stoffen — im Mittel etwa 13 p. m. — und gerinnen weder spontan noch nach Zusatz von Blut. Sie sind in der Regel arm an Eiweiss und enthalten als Formbestandteile Spermatozoen, Zelldetritus und Fettkörnchen. Um die ungleiche Zusammensetzung dieser zwei Arten von Flüssigkeiten zu zeigen, werden hier die Mittelzahlen (auf 1000 Teile Flüssigkeit berechnet) der von HAMMARSTEN[3]) ausgeführten Analysen von 17 Hydrozele- und 4 Spermatozeleflüssigkeiten mitgeteilt.

Hydrozele- und Spermatozeleflüssigkeiten.

	Hydrozele	Spermatozele
Wasser	938,85	987,83
Feste Soffe	61,15	12,17
Fibrin	0,59	—
Globulin	13,25	0,59
Serumalbumin. . .	35,94	1,82
Ätherextraktstoffe .	4,02	10,76
Lösliche Salze. . .	8,60	
Unlösliche Salze . .	0,66	

[1]) l. c. Da es nicht gestattet ist, aus den von B. angeführten, von verschiedenen Forschern erhaltenen Mittelzahlen neue Mittelzahlen zu ziehen, habe ich hier die Maxima und Minima der Mittelzahlen BERNHEIMs angeführt.

[2]) Arch. f. (Anat. u.) Physiol. 1900, S. 433.

[3]) Upsala Läkaref. Förh. **14** und MALYs Jahresb. **8**, S. 347.

In den Hydrozeleflüssigkeiten sind Spuren von Harnstoff und einer reduzierenden Substanz, in einigen Fällen auch Bernsteinsäure und Inosit gefunden worden. Eine Hydrozeleflüssigkeit kann bisweilen auch, nach einer Angabe von DEVILLARD[1]), Paralbumin oder Metalbumin (?) enthalten. Auch Fälle von chylöser Hydrozeleflüssigkeit sind bekannt.

Zerebrospinalflüssigkeit. Diese Flüssigkeit ist dünnflüssig, wasserhell, von niedrigem spez. Gewicht, 1007—1008. Die Spina bifida-Flüssigkeit ist sehr arm an festen Stoffen, 8—10 p. m. mit nur 0,19—1,6 p. m. Eiweiss. Die Flüssigkeit von chronischem Hydrozephalus ist etwas reicher an festen Stoffen (13—19 p. m.) und Eiweiss. Der Gehalt an Eiweiss in der Zerebrospinalflüssigkeit scheint übrigens unter krankhaften Verhältnissen recht bedeutend wechseln zu können, und FRENKEL-HEIDEN[2]) fand in der Lumbarflüssigkeit bei progressiver Paralyse 0,875, bezw. 3 p. m. und bei tuberkulöser Meningitis 0,7, bezw. 2,8 p. m. Eiweiss. Nach HALLIBURTON ist das Eiweiss der Zerebrospinalflüssigkeit ein Gemenge von Globulin und Albumose, selten kommt daneben etwas Pepton und nur in besonderen Fällen etwas Serumalbumin vor. Die Angaben HALLIBURTONS über das Vorkommen von Albumose stimmen indessen nicht mit den Beobachtungen anderer Forscher (PANZER, SALKOWSKI) überein[3]). Bei allgemeiner Paralyse soll nach HALLIBURTON und MOTT die Zerebrospinalflüssigkeit ein Nukleoproteid enthalten. Cholin kommt bei Krankheiten, wie bei allgemeiner Paralyse, Gehirntumoren, Tabes dorsalis und Epilepsie in vielen Fällen aber nicht immer vor (HALLIBURTON und MOTT, DONATH, O. ROSENHEIM[4]). Glukose oder jedenfalls eine vergärbare Zuckerart kommt regelmässig in der Zerebrospinalflüssigkeit vor, während die Angabe HALLIBURTONS über das Vorkommen einer brenzkatechinähnlichen Substanz durch NAWRATZKI[5]) nicht Bestätigung fand und also jedenfalls nicht für alle Zerebrospinalflüssigkeit gilt. Harnstoff hat man regelmässig aber nicht immer gefunden. In den von FRENKEL-HEIDEN untersuchten Fällen sollte sogar aller Gesamtreststickstoff als Harnstoff vorkommen, und der Harnstoffstickstoff schwankte in verschiedenen pathologischen Fällen zwischen 0,196—1,12 p. m. Milchsäure ist von H. LEHNDORFF und A. BAUMGARTEN[6]) in vielen pathologischen Fällen gefunden worden. Die in verschiedenen Fällen wechselnde Relation zwischen Kalium und Natrium steht nach SALKOWSKI[7]) wahrscheinlich in Beziehung zu der Ab- bezw. Anwesenheit von Fieber bei der Entstehung

Zerebrospinalflüssigkeit.

Zerebrospinal- und Hydrozephalusflüssigkeit.

[1]) Bull. soc. chim. **42**, S. 617.

[2]) Bioch. Zeitschr. **2**.

[3]) HALLIBURTON, Text-Book, S. 355—361; PANZER, Wien. klin. Wochenschr. 1899; SALKOWSKI, JAFFÉ-Festschr. S. 265.

[4]) HALLIBURTON u. MOTT, Phil. Transact. Roy. Soc. London Ser. B. Vol. **191**; DONATH, Zeitschr. f. physiol. Chem. **39** u. **42**; vergl. auch MANSFELD ebenda **42**; O. ROSENHEIM, Journ. of Physiol. **35**.

[5]) Zeitschr. f. physiol. Chem. **23**. Vergl. auch ROSSI ebenda **39** (Literatur).

[6]) Zeitschr. f. exp. Path. u. Therap. **4** (Literatur).

[7]) Vergl. hierüber SALKOWSKI l. c. Neuere quant. Analysen von Zerebrospinal- und Hydrozephalusflüssigkeit findet man in den zitierten Arbeiten von NAWRATZKI, PANZER und SALKOWSKI.

des Exsudates; der Gehalt an Kalium ist nämlich hoch in den akuten und niedrig in den chronischen Fällen. Nach A. Landau und H. Halpern[1]) scheint auch ein gewisser Antagonismus zwischen Stickstoff und Chlornatrium zu bestehen, indem nämlich die höchsten Werte für den ersteren den niedrigsten für das letztere entsprechen. Nach Cavazzani[2]), welcher besonders eingehend die Zerebrospinalflüssigkeit studiert hat, ist die Alkaleszenz derselben bedeutend geringer als die des Blutes und von der letzteren unabhängig. Aus diesen und mehreren anderen Gründen zieht Cavazzani den Schluss, dass die Zerebrospinalflüssigkeit durch einen echten Sekretionsvorgang entsteht.

Humor aqueus. Diese Flüssigkeit ist klar, gegen Lackmus alkalisch, von 1,003—1,009 spez. Gewicht. Der Gehalt an festen Stoffen ist im Mittel 13 p. m. und der Gehalt an Eiweiss nur 0,8—1,2 p. m. Die Proteine bestehen aus Serumalbumin, Globulin, sehr wenig Fibrinogen und Muzin.

Humor aqueus.

Nach Gruenhagen enthält der Humor aqueus Paramilchsäure, eine andere rechtsdrehende Substanz und einen reduzierenden, nicht zucker- oder dextrinähnlichen Stoff. Im Humor aqueus von Ochsen fand Pautz[3]) Harnstoff und Zucker.

Hautblasenflüssigkeit. Der Inhalt der Brand- und Vesikatorblasen und der Blasen des Pemphigus chronicus ist im allgemeinen eine an festen Stoffen und Eiweiss (40—65 p. m.) reiche Flüssigkeit. Besonders gilt dies oft von dem Inhalte der Vesikatorblasen. In der Flüssigkeit einer Brandblase fand K. Mörner[4]) 50,31 p. m. Eiweiss, darunter 13,59 p. m. Globulin und 0,11 p. m. Fibrin. Die Flüssigkeit enthielt eine, Kupferoxyd reduzierende Substanz, aber kein Brenzkatechin. Die Flüssigkeit des Pemphigus soll alkalisch reagieren. Ein von Lieblein[5]) untersuchtes, aseptisch aufgesammeltes Wundsekret war eine alkalisch reagierende Flüssigkeit von geringerem Eiweissgehalte als das Blutserum. Sie setzte nur selten Blutgerinnsel ab und enthielt nur anfangs oder als Vorläufer der Abszessbildung Albumosen. Mit zunehmender Wundheilung änderte sich die Relation zwischen Globulin und Albumin, und schon am dritten Tage der Wundheilung betrug der Albumingehalt mindestens $^9/_{10}$ des gesamten Eiweisses.

Hautblasenflüssigkeit.

Wundsekret.

Anasarkaflüssigkeit. Diese ist in der Regel sehr arm an festen Stoffen, rein serös, d. h. nicht fibrinogenhaltig, von dem spez. Gewichte 1,005—1,013. Der Gehalt an Eiweiss ist in den meisten Fällen geringer als 10 p. m., 1—8 p. m. (Hoffmann), und ein Eiweissgehalt von weniger als 1 p. m. soll auf schwere Nierenaffektionen, meist mit amyloider Degeneration hinweisen (Hoff-

Anasarkaflüssigkeit.

---

[1]) Bioch. Zeitschr. **9**.
[2]) Vergl. Malys Jahresb. **22**, S. 346 und Zentralbl. f. Physiol. **15**, S. 216.
[3]) Gruenhagen, Pflügers Arch. **43**; Pautz, Zeitschr. f. Biol. **31**.
[4]) Skand. Arch. f. Physiol. **5**.
[5]) Habilit.-Schrift. Prag 1902. Druck von H. Laupp, Tübingen.

MANN[1]). Die Anasarkaflüssigkeit soll regelmässig Harnstoff, 1—2 p. m., und auch Zucker enthalten.

Den eiweissarmen Transsudaten verwandt ist die Flüssigkeit der Echinokokkuszystensäcke, welche dünnflüssig, farblos und vom spez. Gewichte 1,005—1,015 ist. Die Menge der festen Stoffe ist 14—20 p. m. Die chemischen Bestandteile sind angeblich Zucker, bis zu 2,5 p. m., Inosit, Spuren von Harnstoff, Kreatin, Bernsteinsäure und Salze, 8,3—9,7 p. m. Von Eiweiss finden sich nur Spuren, es sei denn, dass eine entzündliche Reizung stattgefunden hätte. In dem letztgenannten Falle hat man bis zu 7 p. m. Eiweiss gefunden. Echinokokkusflüssigkeit.

Synovia und Sehnenscheidenflüssigkeit. Die Synovia ist wohl eigentlich kein Transsudat; sie wird aber oft als Anhang zu den Transsudaten abgehandelt.

Die Synovia ist eine gegen Lackmus alkalische, klebrige, fadenziehende, gelbliche, von Zellkernen und Überbleibseln von zerfallenen Zellen getrübte, aber auch bisweilen klare Flüssigkeit. Sie enthält ausser Eiweiss und Salzen auch eine Muzinsubstanz, das Synoviamuzin (v. HOLST[2]). In pathologischer Synovia fand HAMMARSTEN eine muzinähnliche Substanz, die indessen kein Muzin war. Sie verhielt sich ähnlich wie ein Nukleoalbumin oder ein Nukleoproteid und gab beim Sieden mit Säure keine reduzierende Substanz. Auch SALKOWSKI[3]) fand in pathologischer Synovia eine muzinähnliche Substanz, welche indessen weder Muzin noch Nukleoalbumin war. Er nannte diese Substanz „Synovin". Synovia.

Die Zusammensetzung der Synovia ist nicht konstant, sondern wechselt je nach Ruhe und Bewegung. Im letzteren Falle ist ihre Menge geringer und ihr Gehalt an dem muzinähnlichen Stoffe, an Eiweiss und Extraktivstoffen grösser, während der Gehalt an Salzen vermindert ist. Dieses Verhalten wird aus den folgenden, von FRERICHS[4]) ausgeführten Analysen ersichtlich. Die Zahlen beziehen sich auf 1000 Teile. Zusammensetzung.

	I. Synovia eines im Stall gemästeten Ochsen	II. Synovia eines auf die Weide getriebenen Ochsen
Wasser	969,9	948,5
Feste Stoffe	30,1	51,5
Muzinähnlicher Stoff . . .	2,4	5,6
Albumin und Extraktivstoffe	15,7	35,1
Fett	0,6	0,7
Salze	11,3	9,9

Die Synovia Neugeborener soll mit der von ruhenden Tieren übereinstimmen. Die Flüssigkeit der Bursae mucosae wie auch die der Sehnenscheiden soll in qualitativer Hinsicht der Synovia ähnlich sein.

III. Der Eiter.

Der Eiter ist eine gelbgraue oder gelbgrüne, rahmähnliche Masse von schwachem Geruch und einem faden, süsslichen Geschmack. Er besteht aus Eiter.

[1]) Deutsch. Arch. f. klin. Med. **44**.
[2]) Zeitschr. f. physiol. Chem. **43**.
[3]) HAMMARSTEN, MALYs Jahresb. **12**; SALKOWSKI, VIRCHOWs Arch. **131**.
[4]) WAGNERs Handwörterb. **3**, Abt. 1, S. 463.

einer Flüssigkeit, dem *Eiterserum*, und den in ihr aufgeschwemmten festen Partikelchen, den *Eiterzellen*. Die Menge dieser Zellen schwankt so bedeutend, dass der Eiter das eine Mal dünnflüssig, das andere Mal dagegen so dick ist, dass kaum ein Tropfen Serum erhalten werden kann. Diesem Verhalten entsprechend schwankt auch das spez. Gewicht sehr, zwischen 1,020 und 1,040, ist aber gewöhnlich 1,031—1,033. Die Reaktion des frischen Eiters ist regelmässig alkalisch, kann aber durch Zersetzung unter Bildung von freien Fettsäuren, Glyzerinphosphorsäure und auch Milchsäure, neutral oder sauer werden Durch Fäulnis mit Ammoniakentwickelung kann sie umgekehrt stärker alkalisch werden.

Allgemeine Eigenschaften des Eiters.

Bei der chemischen Untersuchung des Eiters müssen das Eiterserum und die Eiterkörperchen gesondert analysiert werden.

Das Eiterserum. Der Eiter gerinnt weder spontan noch nach Zusatz von defibriniertem Blut. Die Flüssigkeit, in welcher die Eiterkörperchen aufgeschwemmt sind, ist also nicht mit dem Plasma, sondern eher mit dem Serum zu vergleichen. Das Eiterserum ist blassgelb, gelblich-grün oder bräunlich-gelb und reagiert gegen Lackmus alkalisch. Es enthält hauptsächlich dieselben Bestandteile wie das Blutserum, daneben aber hisweilen, wenn nämlich der Eiter längere Zeit in dem Körper verweilt hat, ein wie es scheint durch Mazeration der Eiterzellen aus der hyalinen Substanz derselben entstandenes Nukleoproteid, welches von Essigsäure gefällt und von überschüssiger Säure nur sehr schwer gelöst wird (Pyin älterer Autoren). Das Eiterserum enthält ferner, wenigstens in mehreren Fällen, auffallenderweise kein Fibrinferment. In den Analysen Hoppe-Seylers[1]) enthielt das Eiterserum in 1000 Teilen:

Das Eiterserum.

Zusammensetzung.

	I	II
Wasser	913,7	905,65
Feste Stoffe	86,3	94,35
Eiweissstoffe	63,23	77,21
Lezithin	1,50	0,56
Fett	0,26	0,29
Cholesterin	0,53	0,87
Alkoholextraktstoffe	1,52	0,73
Wasserextraktstoffe	11,53	6,92
Anorganische Stoffe	7,73	7,77

Die Asche des Eiterserums hatte folgende Zusammensetzung, auf 1000 Teile Serum berechnet:

	I	II
NaCl	5,22	5,39
Na_2SO_4	0,40	0,31
Na_2HPO_4	0,98	0,46
Na_2CO_3	0,49	1,13
$Ca_3(PO_4)_2$	0,49	0,31
$Mg_3(PO_4)_2$	0,19	0,12
PO_4 (zu viel gefunden)		0,05

Die Eiterkörperchen sollen nach einer allgemeinen Ansicht zum allergrössten Teil ausgewanderte Leukozyten sein, und ihre chemische Beschaffenheit ist damit auch in der Hauptsache angegeben. Als mehr zufällige Formelemente

Eiterkörperchen.

[1]) Med. chem. Unters. S. 490.

des Eiters sind Molekularkörnchen, Fettkügelchen und rote Blutkörperchen anzusehen.

Die Eiterzellen können von dem Serum durch Zentrifugieren oder Dekantation, direkt oder nach Verdünnung mit einer Lösung von Glaubersalz in Wasser (1 Vol. gesättigter Glaubersalzlösung und 9 Vol. Wasser), getrennt und dann mit derselben Lösung in analoger Weise wie die Blutkörperchen gewaschen werden. Eiterzellen.

Die Hauptbestandteile der Eiterkörperchen sind Eiweissstoffe, unter denen ein in Wasser unlösliches Nukleoproteid, welches mit Kochsalzlösung von 10 p. c. zu einer zähen, schleimigen Masse aufquillt, in grösster Menge vorzukommen scheint. Diese Proteidsubstanz, welche auch in verdünntem Alkali sich löst, davon aber rasch verändert wird, nennt man die hyaline Substanz Rovidas und von ihr rührt die Eigenschaft des Eiters, von einer Kochsalzlösung in eine schleimähnliche Masse umgewandelt zu werden, her. Ausser dieser Substanz, zu welcher das von F. Strada[1]) untersuchte Nukleoproteid der Eiterzellen in naher Beziehung zu stehen scheint, hat man auch in den Eiterzellen gefunden: ein bei 48—49° C gerinnendes Globulin, ferner Serumglobulin (?), Serumalbumin, eine dem geronnenen Eiweisse nahestehende Substanz (Miescher) und endlich auch Pepton oder Albumose (Hofmeister[2]). Auffallenderweise hat man in den Eiterzellen kein Nukleohiston oder Histon nachweisen können, trotzdem Histon in den Zellen der Lymphdrüsen vorkommt. Eiweissstoffe der Eiterzellen.

Ausser dem Eiweisse sind in dem Protoplasma der Eiterzellen auch Lezithin, Cholesterin, Glukothionsäure (s. S. 290), Purinbasen, Fett und Seifen gefunden worden. Als Zersetzungsprodukt einer protagonähnlichen Substanz (vergl. Kap. 12) fand Hoppe-Seyler im Eiter Zerebrin. Kossel und Freytag[3]) haben aus Eiter zwei andere, zu der Zerebringruppe (vergl. Kap. 12) gehörende Stoffe, das Pyosin und das Pyogenin isoliert. Glykogen soll nach Hoppe-Seyler[4]) nur in der lebenden, kontraktilen, weissen Blutzelle, nicht aber in den toten Eiterkörperchen vorkommen. Mehrere andere Forscher haben indessen auch im Eiter Glykogen gefunden. Die Zellkerne enthalten Nuklein und Nukleoproteide. Extraktivstoffe.

Hinsichtlich des Vorkommens von Enzymen in den Eiterzellen ist es besonders bemerkenswert, dass man in denselben weder Thrombin noch Prothrombin gefunden hat, trotzdem diese Stoffe nach einer recht verbreiteten Ansicht aus den Leukozyten stammen und auch aus den Thymusleukozyten erhältlich sind. Von grossem Interesse ist ferner das Vorkommen in den Eiterzellen, ausser von Katalase und Oxydase, von proteolytischem Enzym, welches nicht nur für die intrazelluläre Verdauung und den Gehalt der Eiterzellen an Albu- Enzyme.

[1]) Bioch. Zeitschr. **16**.

[2]) Miescher in Hoppe-Seyler, Med. chem. Unters. S. 441; Hofmeister, Zeitschr. f. physiol. Chem. **4**.

[3]) Ebenda **17**, S. 452.

[4]) Hoppe-Seyler, Physiol. Chem. S. 790.

mose, sondern auch für die Lösung der Fibringerinnseln und pneumonischen Infiltrationen von grosser Bedeutung ist (F. Müller, O. Simon)[1]).

Die Mineralstoffe der Eiterkörperchen sind Kalium, Natrium, Kalzium, Magnesium und Eisen. Ein Teil des Alkalis findet sich als Chloride, der Rest, wie die Hauptmenge der übrigen Basen, als Phosphate.

Die quantitative Zusammensetzung der Eiterzellen war in den Analysen Hoppe-Seylers die unten folgende. Sämtliche Zahlen beziehen sich auf 1000 Teile Trockensubstanz. Auch die Zahlen für die Mineralstoffe sind auf 1000 Teile Trockensubstanz berechnet.

Zusammensetzung.

	I		II	Mineralstoffe	
Eiweissstoffe . . .	137,62			NaCl	4,34
Nuklein	342,57	685,85	673,69	$Ca_3(PO_4)_2$	2,05
Unlösliche Stoffe . .	205,66			$Mg_3(PO_4)_2$	1,13
Lezithin	143,83		75,64	$FePO_4$	1,06
Fett			75,00	PO_4	9,16
Cholesterin	74,0		72,83	Na	0,68
Zerebrin	51,99		102,84	K	Spuren (?)
Extraktivstoffe . . .	44,33				

Miescher hat dagegen andere Zahlen für die Alkaliverbindungen gefunden. Er fand nämlich: Kaliumphosphat 12, Natriumphosphat 6,1, Erdphosphate und Eisenphosphat 4,2, Chlornatrium 1,4 und Phosphorsäure in organischer Verbindung 3,14—2,03 p. m.

Abnorme Bestandteile.

In längere Zeit in Kongestionsabszessen stagniertem Eiter hat man Pepton (Albumose), Leuzin und Tyrosin, freie fette Säuren und flüchtige Fettsäuren, wie Ameisensäure, Buttersäure und Valeriansäure gefunden. Im Eiter sind auch bisweilen angeblich Chondrin (?) und Glutin (?), ferner Harnstoff, Traubenzucker (bei Diabetes), Gallenfarbstoffe und Gallensäuren (bei katarrhalem Ikterus) gefunden worden.

Pyin, Pyinsäure, Chlorrhodinsäure.

Als mehr spezifische aber nicht konstante Bestandteile des Eiters sind folgende Stoffe angegeben worden: Pyin, welches ein von Essigsäure fällbares Nukleoproteid zu sein scheint, und ferner Pyinsäure und Chlorrhodinsäure, welche jedoch als gar zu wenig studierte Stoffe hier nicht weiter abgehandelt werden können.

Pyozyanin.

Man hat in mehreren Fällen eine blaue, seltener eine grüne Farbe des Eiters beobachtet. Dies rührt von der Gegenwart von Mikroorganismen (Bacillus pyocyaneus) her. Aus solchem Eiter haben Fordos und Lücke[2]) teils einen kristallisierenden blauen Farbstoff, Pyozyanin, und teils einen gelben, Pyoxanthose, welcher durch Oxydation aus ersterem entsteht, isoliert.

Anhang.

Lymph- und Blutgefäss-Drüsen und endokrine Drüsen.

Die Lymphdrüsen. In den Zellen der Lymphdrüsen finden sich die schon oben (Kapitel 1 und 6) besprochenen, in Zellen überhaupt vorkommenden

[1]) Fr. Müller, Verhandl. Nat. Gesellsch. zu Basel 1901; O. Simon, Deutsch. Arch. f. klin. Med. **70**.

[2]) Fordos, Compt. Rend. **51** u. **56**; Lücke, Arch. f. klin. Chirurg. **3**; Boland, Zentralbl. f. Bakt. u. Parasit. I. **25**.

Proteinsubstanzen. Nach Bang [1]) enthalten die Lymphdrüsen zwar nukleinsaures Histon (Nukleohiston), aber in geringerer Menge und von etwas anderer Art als das bisher am besten studierte sogen. Nukleohiston aus der Thymusdrüse. Als Produkte einer Autolyse können auch Albumosen vorkommen. Bei langandauernder tiefgreifender Autolyse von Lymphdrüsen fand Reh [2]) als Spaltungsprodukte: Ammoniak, Tyrosin, Leuzin (etwas weniger), Thymin und Urazil. Ausser den übrigen gewöhnlichen Gewebsbestandteilen, wie Kollagen, Retikulin, Elastin und Nuklein, hat man in den Lymphdrüsen auch Cholesterin, Fett, Glykogen, Fleischmilchsäure, Purine und Leuzin gefunden. In den Inguinaldrüsen einer alten Frau fand Oidtmann 714,32 p. m. Wasser, 284,5 p. m. organische und 1,16 p. m. anorganische Substanz. In den Zellen der Mesenteriallymphdrüsen vom Ochsen fand Bang [3]) 804,1 p. m. Wasser, 195,9 feste Stoffe, 137,9 Gesamtproteinstoffe, 6,9 nukleinsaures Histon, 10,6 Nukleoproteid, 47,6 alkohollösliche Stoffe und 10,5 p. m. Mineralstoffe. Lymphdrüsen.

Die Thymus. Die Zellen dieser Drüse sind sehr reich an Nukleinstoffen und verhältnismässig arm an gewöhnlichem Eiweiss, dessen Natur übrigens noch nicht näher studiert ist. Das Hauptinteresse knüpft sich wesentlich an die Nukleinsubstanzen an. Aus dem Wasserextrakte der Drüse haben zuerst Kossel und Lilienfeld durch Ausfällen mit Essigsäure und weiteres Reinigen eine Proteinsubstanz, das allgemein bekannte Nukleohiston, dargestellt. Durch Einwirkung von verdünnter Salzsäure wird das Nukleohiston nach ihnen in Histon und Leukonuklein gespaltet. Das Leukonuklein sollte ein echtes Nuklein, also eine verhältnismässig eiweissarme phosphorreiche Nukleinsäureeiweissverbindung sein. Über das Nukleohiston liegen neuere Untersuchungen von Bang, Malengreau und Huiskamp [4]) vor, die alle darin übereinstimmen, dass dieses Nukleoproteid keine einheitliche Substanz, sondern ein Gemenge von mindestens zwei Stoffen ist. Über die Natur dieser Stoffe differieren aber die Ansichten der genannten Forscher noch recht wesentlich, was zum Teil daher rührt, dass man nach verschiedenen Methoden gearbeitet hat, zum Teil aber auch in der grossen Veränderlichkeit der hier in Rede stehenden Stoffe begründet sein dürfte. Nukleohiston.

Ausser dem eigentlichen Nukleohiston, B-Nukleoalbumin von Malengreau, enthält das Lilienfeldsche Histon ein zweites Nukleoproteid, welches von Bang und Huiskamp einfach als Nukleoproteid, von Malengreau als A-Nukleoalbumin bezeichnet wird. Dieses Proteid, welches nur gegen 1 p. c. Phosphor enthält und welches vielleicht mit einem schon von Lilienfeld in der Thymus

[1]) Studier over Nucleoproteider. Kristiania 1902 und Hofmeisters Beiträge **4**.

[2]) Hofmeisters Beiträge **3**.

[3]) l. c.

[4]) Lilienfeld, Zeitschr. f. physiol. Chem. **18**; Kossel ebenda **30** u. **31**; Bang ebenda **30** u. **31**, ferner Arch. f. Math. og Naturvidenskab **25**, Kristiania 1902 und Hofmeisters Beiträge **1** u. **4**; Malengreau, La Cellule **17** u. **19**; Huiskamp, Zeitschr. f. physiol. Chem. **32**, **34** u. **39**.

gefundenen Nukleoproteide identisch sein dürfte, liefert als nächstes Spaltungsprodukt ein Nuklein, nicht aber freie Nukleinsäure. Als zweites Spaltungsprodukt liefert es nach MALENGREAU das A-Histon, welches durch leichtere Fällbarkeit für Magnesium- und Ammoniumsulfat von dem gewöhnlichen B-Histon der Thymusdrüse getrennt werden kann. Das Vorkommen eines A-Histons in der Drüse ist allerdings von BANG bestätigt worden, nach ihm und HUISKAMP kann aber das A-Histon nicht von dem Nukleoproteide herrühren, denn das letztere liefert nach ihnen überhaupt kein Histon. Nach BANG liefert das Nukleoproteid als Spaltungsprodukt neben dem Nuklein nur ein Albuminat.

Nukleoproteid.

Das eigentliche Nukleohiston, welches viel reicher an Phosphor ist (das Kalziumsalz enthält nach BANG als Mittel 5,23 p. c. **P**) liefert nach den einstimmigen Angaben der genannten Forscher als das eine Spaltungsprodukt gewöhnliches Histon und als das andere freie Nukleinsäure. Nach BANG, dessen Angabe in diesem Punkte von MALENGREAU bestätigt wurde, spaltet es sich durch Sättigung mit NaCl glatt in Nukleinsäure und Histon, ohne anderes Eiweiss zu liefern. Aus dem Grunde betrachtet BANG diesen Stoff nicht als Nukleohiston im gewöhnlichen Sinne, d. h. nicht als ein Nukleoproteid, sondern als nukleinsaures Histon. Das Nukleohiston verhält sich wie eine Säure, deren Salze, namentlich die Kalziumsalze, zuerst von HUISKAMP näher studiert wurden. Bei der Elektrolyse einer Lösung von Nukleohistonalkali in Wasser fand HUISKAMP ferner, dass das Nukleohiston bis auf Spuren an der Anode sich sammelt und dass die Natriumverbindung in der Lösung also ionisiert ist. Die Nukleinsäurehiston-Kalziumverbindung ist von BANG in, wie es scheint, reinerem Zustande dargestellt worden, und er fand für dieselbe als Mittel folgende Zusammensetzung: **C** 43,69; **H** 5,60; **N** 16,87; **S** 0,47; **P** 5,23; **Ca** 1,71 p. c. In welcher Verbindung das A-Histon enthalten ist, bleibt noch zu erforschen.

Nukleinsaures Histon.

Das nach der Methode von HUISKAMP durch Ausfällung mit $CaCl_2$ dargestellte Nukleohiston soll nach ihm ein Gemenge von zwei Nukleohistonen sein, von denen das eine, das α-Nukleohiston, 4,5 p. c. Phosphor, das andere, das β-Nukleohiston, dagegen nur rund 3 p. c. Phosphor enthält[1]). Da die beiden Nukleohistone ärmer an Phosphor als die von BANG analysierte Nukleinsäurehistonverbindung sind, und da HUISKAMP bei der Spaltung seiner Präparate nicht wie BANG und MALENGREAU reine Nukleinsäure erhielt, bleibt es fraglich ob HUISKAMP mit genügend reinen Substanzen gearbeitet hat.

Nukleohistone.

Bezüglich der von den genannten Forschern zur Isolierung der fraglichen Stoffe eingeschlagenen Methoden muss auf die Originalaufsätze hingewiesen werden.

Im Anschluss an das sog. Nukleohiston dürfte auch an den von anderen Forschern als Gewebefibrinogen und Zellfibrinogen bezeichneten, zu der Blutgerinnung in naher Beziehung gesetzten Proteiden zu erinnern sein, die z. T. Nukleoproteide und z. T. wohl auch Nukleohiston sein dürften. Zu derselben Gruppe gehören auch die von ALEX. SCHMIDT[2]) als wichtige Zellbestandteile beschriebenen Stoffe Zytoglobin und Präglobulin, von denen das Zytoglobin wohl als die in Wasser lösliche Alkaliverbindung des Präglobulins anzusehen

[1]) Zeitschr. f. physiol. Chem. **39**.

[2]) Vergl. Fussnote 1, S. 290 (Kap. 6).

sein dürfte. Den nach vollständiger Erschöpfung mit Alkohol, Wasser und Kochsalzlösung zurückbleibenden Rest der Zellen nannte ALEX. SCHMIDT Zytin.

Ausser den nun genannten und den gewöhnlichen, zu der Bindesubstanzgruppe gehörenden Stoffen hat man in der Thymus kleine Mengen Fett, Leuzin, Bernsteinsäure, Milchsäure, Zucker und Spuren von Jodothyrin gefunden. Arsen kommt nach GAUTIER[1]) in sehr kleiner Menge vor und dürfte wohl hier wie in anderen Organen in Beziehung zu den Nukleinsubstanzen stehen. Aus dem Reichtum an Nukleinstoffen erklärt sich der grosse Gehalt an Purinbasen, hauptsächlich Adenin, deren Menge nach KOSSEL und SCHINDLER[2]) 1,79 p. m. in der frischen Drüse oder 19,19 p. m. in der Trockensubstanz beträgt, und Guanin. Desselben Ursprunges ist wohl auch das von KUTSCHER als Produkt der Selbstverdauung der Drüse, neben Lysin und Ammoniak, erhaltene Thymin (und Urazil?). Inosit und Protagon sind auch von LILIENFELD[3]) gefunden worden. Unter den Enzymen ist ausser Arginase, Guanase und Adenase besonders zu nennen ein von JONES[4]) näher studiertes Enzym, welches wie eine Nuklease die Nukleoproteide unter Abspaltung von Phosphorsäure und Purinbasen zersetzt. Dieses Enzym wirkt im Gegensatz zu dem Trypsin am besten in saurer Flüssigkeit und wird leicht von Alkalien bei Körpertemperatur zerlegt. Die quantitative Zusammensetzung der Lymphozyten aus der Thymus vom Kalbe ist nach LILIENFELDS Analyse folgende. Die Zahlen sind auf 1000 Teile Trockensubstanz berechnet. Übrige Bestandteile.

Eiweissstoffe	17,7
Leukonuklein	687,9
Histon	86,7
Lezithin	75,1
Fette	40,2
Cholesterin	44,0
Glykogen	8,0

Zusammensetzung.

Die Trockensubstanz der Lymphozyten betrug im Durchschnitt 114,9 p. m. Unter den Mineralstoffen der Drüse scheinen Kalium und Phosphorsäure vorherrschend zu sein. LILIENFELD fand unter den alkohollöslichen Stoffen KH_2PO_4.

Bemerkenswert ist es, dass nach den Analysen von BANG[5]) die Thymus etwa ebenso viel Nukleoproteid, aber etwa fünfmal so viel Nukleinsäurehiston wie die Lymphdrüsen enthält — in beiden Fällen auf dieselbe Menge Trockensubstanz berechnet. In der Drüse eines 14 Tage alten Kindes fand OIDTMANN[6]) 807,06 p. m. Wasser, 192,74 p. m. organische und 0,2 p. m anorganische Stoffe.

Die Milz. Die Milzpulpe kann nicht von Blut befreit werden. Diejenige Masse, welche man von der Milzkapsel und dem Balkengewebe durch Aus-

[1]) Compt. Rend. **129.**

[2]) Zeitschr. f. physiol. Chem **13.**

[3]) KUTSCHER ebenda **34**; LILIENFELD ebenda **18.**

[4]) Ebenda **41.**

[5]) l. c. Arch. f. Math. etc.

[6]) Zit. nach v. GORUP-BESANEZ, Lehrb. d. physiol. Chem. 4. Aufl., S. 732.

pressen trennen kann und welche in gewöhnlichen Fällen das Material der chemischen Untersuchung darstellt, ist deshalb auch ein Gemenge von Blut- und Milzbestandteilen. Aus diesem Grunde sind auch die Eiweisskörper der Milz nicht näher bekannt. Als einen wahren Milzbestandteil hat man jedoch in erster Linie ein von Levene und Mandel isoliertes Nukleoproteid zu betrachten, welches bei der Hydrolyse besonders viel (25 p. c.) Glutaminsäure liefert[1]). Histon hat man in der Milz nicht direkt nachgewiesen; sein Vorkommen hat man aber aus dem Grunde anzunehmen, dass T. Krasnosselsky[2]) aus der Milz Histopepton als Sulfat isolieren konnte. Als gewissermassen spezifische Milzbestandteile betrachtet man seit alters her eisenhaltige Albuminate und besonders eine, in der Siedehitze nicht gerinnende, von Essigsäure fällbare Proteinsubstanz, welche beim Einäschern viel Phosphorsäure und Eisenoxyd liefert[3]).

Proteinstoffe der Milzpulpe.

Die Milzpulpe reagiert in frischem Zustande alkalisch, wird aber bald sauer, was wenigstens zum Teil von der Entstehung freier Fleischmilchsäure, zum Teil auch vielleicht von Glyzerinphosphorsäure herrührt. Ausser diesen zwei Säuren sind in der Milz auch flüchtige Fettsäuren, wie Ameisensäure, Essigsäure und Buttersäure, ferner Bernsteinsäure, Neutralfette, Cholesterin, Spuren von Leuzin, Inosit (in der Ochsenmilz), Scyllit, ein dem Inosit isomerer Stoff (in der Milz der Plagiostomen), Glykogen (in der Hundemilz), Harnsäure, Purinbasen und Jekorin gefunden worden. Levene hat in der Milz eine Glukothionsäure, d. h. eine der Chondroitinschwefelsäure in gewissen Hinsichten verwandte, mit ihr aber nicht identische Säure, welche mit Orzinsalzsäure eine prächtig violette Färbung gibt, nachgewiesen. Ob diese Glukothionsäure dem obengenannten Nukleoproteide entstammt oder von einer Mukoidsubstanz herrührt, ist noch unentschieden (Levene und Mandel). Die aus der Milz und anderen Organen dargestellten Glukothionsäuren zeigen übrigens untereinander recht abweichende Zusammensetzung und Eigenschaften, und die neuesten Untersuchungen von Mandel und Neuberg[4]) sprechen entschieden dafür, dass die Glukothionsäuren keine einheitlichen Substanzen sind.

Übrige Bestandteile.

In der Milz finden sich auch mehrere Enzyme, von denen besonders einige von Interesse sind. Zu diesen gehören das in der Milz von Rind und Pferd nicht aber bei Mensch, Hund und Schwein (Schittenhelm) vorkommende, harnsäurebildende Enzym, die Xanthinoxydase (Burian), welche die Oxypurine, Hypoxanthin und Xanthin, in Harnsäure überführt, und ferner die hydrolytisch wirkenden Dasamidierungsenzyme Guanase und Adenase (Schittenhelm, Jones und Partridge, Jones und Winternitz), von welchen das erstere das Guanin in Xanthin und das letztere das Adenin in Hypoxanthin

Enzyme.

[1]) Bioch. Zeitschr. **5**.

[2]) Zeitschr. f. physiol. Chem. **49**.

[3]) Vergl. v. Gorup-Besanez, Lehrb. 4. Aufl., S. 717.

[4]) Levene, Zeitschr. f. physiol. Chem. **37** u. mit Mandel **45** u. **47**; Mandel u. Neuberg, Bioch. Zeitschr. **13**; Levene ebenda **16**; Neuberg ebenda **16**.

überführt. Die Guanase kommt jedoch zwar in der Milz von Rind und Pferd, nicht aber (Jones) oder nur in geringer Menge (Schittenhelm) in der Schweinemilz vor[1]). In der Milz kommen auch zwei von Hedin (und Rowland) nachgewiesene Enzyme, Lienasen, vor, von denen das eine, die α-Lienase, hauptsächlich in alkalischer Lösung wirkt, während das andere, die β-Lienase, nur bei saurer Reaktion wirksam ist. Diese Enzyme, welche zweifelsohne in naher Beziehung zu den in den Leukozyten vorkommenden stehen, wirken nicht nur autolytisch auf die Eiweisskörper der Milz, sondern auch lösend auf Fibrin und koaguliertes Blutserum. Bei der Autolyse der Milz hat Leathes als Spaltungsprodukte Albumosen, Lysin, Arginin, Histidin, Leuzin, Aminovaleriansäure, Asparaginsäure und Tryptophan gefunden. Schumm[2]) fand bei der Autolyse der leukämischen Milz ausser Leuzin und Tyrosin relativ viel Ammoniak, ferner r-Alanin, Histidin und Lysin (aber kein Arginin), Guanin, Xanthin, Hypoxanthin, Thymin und p-Milchsäure. Die Autolyse der leukämischen Milz war viel umfangreicher als die der normalen. Enzyme in der Milz.

Von Interesse sind ferner unter den Bestandteilen der Milz die von H. Nasse näher studierten eisenreichen Ablagerungen, welche angeblich aus einer Umwandlung der roten Blutkörperchen hervorgehen und aus eisenreichen Körnchen oder Konglomeraten von solchen bestehen. Diese Ablagerungen kommen nicht in gleicher Menge in der Milz aller Tierarten vor; besonders reichlich finden sie sich in der Milz der Pferde. Die von Nasse[3]) analysierten Körner (aus Pferdemilz) enthielten 840—630 p. m. organische und 160—370 p. m. anorganische Substanz. Diese letztere bestand aus 566—726 p. m. Fe_2O_3, 205—388 p. m. P_2O_5 und 57 p. m. Erden. Die organische Substanz bestand hauptsächlich aus Eiweiss (660—800 p. m.), Nuklein (52 p. m. als Maximum), einem gelben Farbstoffe, Extraktivstoffen, Fett, Cholesterin und Lezithin. Eisenhaltige Ablagerungen in der Milz.

Hinsichtlich der Mineralbestandteile ist zu bemerken, dass gegenüber dem Natrium und der Phosphorsäure der Gehalt an Kalium und Chlor gering ist. Die Menge des Eisens ist bei neugeborenen und jungen Tieren klein (Lapicque, Krüger und Pérnou), bei erwachsenen grösser und bei alten Tieren bisweilen sehr bedeutend. So fand H. Nasse in der trockenen Milzpulpe alter Pferde nahe an 50 p. m. Eisen. Guillemonat und Lapicque[4]) haben das Eisen bei Menschen bestimmt. Sie fanden keinen regelmässigen Zuwachs mit dem Alter und sie fanden in den meisten Fällen 0,17—0,39 p. m. (mit Abzug des Bluteisens), auf frische Substanz berechnet. Ein ungewöhnlich hoher Eisen- Mineralstoffe.

[1]) Über die hierher gehörige Literatur vergl. man Kap. 15.

[2]) Hedin u. Rowland, Zeitschr. f. physiol. Chem. **32**; Hedin, Journ. of Physiol. **30** und Hammarsten-Festschr. 1906; Leathes, Journ. of Physiol. **28**; Schumm, Hofmeisters Beiträge **3** u. **7**.

[3]) Malys Jahresb. **19**, S. 315.

[4]) Lapicque, Malys Jahresb. **20**; L. u. Guillemonat, Compt. rend. soc. biol. **48** und Arch. de Physiol. (5) **8**; Krüger u. Pernou, Zeitschr. f. Biol. **27**; Nasse, zit. nach Hoppe-Seyler, Physiol. Chem. S. 720.

gehalt hängt nicht vom Alter ab, sondern ist ein Residuum chronischer Krankheiten.

Quantitative Analysen der Milz vom Menschen sind von Oidtmann[1]) ausgeführt worden. Bei Männern fand er 750—694 p. m. Wasser und 250—306 p. m. feste Stoffe. Bei einer Frau fand er 774,8 p. m. Wasser und 225,2 p. m. feste Stoffe. Die Menge der anorganischen Stoffe war bei den Männern 4,9 bis 7,4 p. m. und bei der Frau 9,5 p. m.

Quantitative Zusammensetzung.

Bezüglich der in der Milz verlaufenden pathologischen Prozesse ist besonders an die reichliche Neubildung von Leukozyten bei der Leukämie und das Auftreten der Amyloidsubstanz (vergl. S. 166) zu erinnern.

Die physiologischen Funktionen der Milz sind, ausser ihrer Bedeutung für die Neubildung der Leukozyten, wenig bekannt. Man hat die Milz als ein in Beziehung zu der Blutbildung stehendes Organ und als Einschmelzungsorgan der roten Blutkörperchen betrachten wollen. Das Vorkommen der obengenannten eisenreichen Ablagerungen könnte wohl auch zugunsten der letztgenannten Ansicht sprechen, aber dieses Eisen könnte zum Teil anderen Ursprunges sein. Asher und Grossenbacher[2]) haben nämlich gefunden, dass die Milz ein Organ des Eisenstoffwechsels ist, indem bei entmilzten Hunden die Eisenausscheidung wesentlich grösser als bei Hunden mit Milz ist. Die Milz scheint das Eisen, welches im Stoffwechsel, auch im Hungerstoffwechsel frei wird, den Organismus zu erhalten, woher aber das hierbei zurückgehaltene Eisen kommt, bleibt noch zu erforschen.

Milz und Eisenstoffwechsel.

Auch zu der Verdauung hat man die Milz in eine bestimmte Beziehung bringen wollen, indem man nämlich (Schiff, Herzen u. a.) dieses Organ in bestimmte Beziehung zu der Erzeugung des Trypsins in dem Pankreas gestellt hat. Für eine solche Beziehung sprachen namentlich die Untersuchungen von Herzen; neuere Untersuchungen von Prym[3]) haben aber die Richtigkeit dieser Anschauung zweifelhaft gemacht.

Beziehung zu der Verdauung.

Eine Vermehrung der ausgeschiedenen Harnsäuremenge kommt nach der einstimmigen Erfahrung vieler Forscher (vergl. das Kap. 15 über Harn) oft bei der lienalen Leukämie vor, während umgekehrt eine Verminderung der Harnsäure im Harne unter dem Einflusse grosser Dosen des Milzabschwellung bewirkenden Chinins stattfinden soll. Man hat hierin einen Wahrscheinlichkeitsbeweis für eine nähere Beziehung der Milz zu der Harnsäurebildung sehen wollen. Diese Beziehung ist von Horbaczewski näher studiert worden. Er hat nämlich gefunden, dass, wenn man Milzpulpe und Blut von Kälbern bei einer bestimmten Versuchsanordnung bei Bluttemperatur und Gegenwart von Luft aufeinander einwirken lässt, erhebliche Mengen von Harnsäure gebildet

[1]) Zit. nach v. Gorup-Besanez, Lehrb. 4. Aufl., S. 719.

[2]) Zentralbl. f. Physiol. **22**, S. 375.

[3]) Schiff, zit. nach Herzen, Pflügers Arch. **30**, S. 295 u. 308 und **84** und Malys Jahresb. **18**; Prym, Pflügers Arch. **104** u. **107**, vergl. auch Kap. 9.

werden. Bei anderer Versuchsanordnung erhielt er aus der Milzpulpe zwar Xanthinkörper aber keine oder fast keine Harnsäure. Horbaczewski[1]) hat ferner gezeigt, dass diese Harnsäure aus dem Nuklein der Milz stammt, welches also je nach der Versuchsanordnung Harnsäure oder Xanthinkörper gibt. Diese Verhältnisse sind durch die oben erwähnten Untersuchungen von Burian, Schittenhelm und Jones u. a. über die enzymatische Harnsäurebildung und Desamidierung der Purinstoffe aufgeklärt worden, und eine Beziehung der Milz zur Harnsäurebildung ist also unzweifelhaft. Dass aber die Milz vor anderen Organen eine besondere Beziehung zu der Harnsäurebildung zeigt, soll damit nicht gesagt sein (vergl. Kap. 15). Beziehung zu der Harnsäurebildung.

Wie die Leber hat auch die Milz die Fähigkeit, fremde Stoffe, Metalle und Metalloide, zurückzuhalten.

Die Schilddrüse. Die Natur der verschiedenen, in der Schilddrüse vorkommenden Proteinsubstanzen ist allerdings noch nicht hinreichend aufgeklärt worden; gegenwärtig kennt man aber, hauptsächlich durch die Untersuchungen von Oswald, wenigstens zwei Stoffe, welche Bestandteile des sog. Sekretes der Drüse, des Kolloides, sind, Der eine, das Jodthyreoglobulin, verhält sich wie ein Globulin; der andere ist ein Nukleoproteid (vergl. auch Gourlay)[2]). Das in der Drüse vorkommende Jod kommt ausschliesslich in dem ersteren vor, während dagegen das von Gautier und Bertrand[3]) als normaler Bestandteil nachgewiesene Arsen in Beziehung zu den Nukleinsubstanzen zu stehen scheint. Bestandteile der Schilddrüse.

Nach Oswald kommt indessen das Jodthyreoglobulin nur in solchen Drüsen, welche Kolloid führen, vor, während die kolloidfreien Drüsen, die parenchymatösen Kröpfe und die Drüsen Neugeborener, jodfreies Thyreoglobulin enthalten. Das Thyreoglobulin jodiert sich nach ihm erst beim Austritt aus den Follikelzellen zu Jodthyreoglobulin. Ausser den nun genannten Stoffen hat man in der Thyreoidea Leuzin, Xanthin, Hypoxanthin, Cholin[4]), Jodothyrin, Milchsäure und Bernsteinsäure gefunden. In der Schilddrüse einer alten Frau fand Oidtmann[5]) 822,4 p. m. Wasser, 176,6 p. m. organische und 0,9 p. m. anorganiche Stoffe. Bei einem 14 Tage alten Kinde fand er: Wasser 772,1, organische Stoffe 223,5 und anorganische Stoffe 4,4 p. m. Schilddrüse.

Bei „Struma cystica“ fand Hoppe-Seyler in den kleinen Drüsenräumen fast kein Eiweiss, sondern vorzugsweise Muzin; in den grösseren dagegen fand er viel Eiweiss, 70 bis 80 p. m.[6]). In solchen Zysten kommt regelmässig Cholesterin vor, bisweilen in so grosser Menge, dass der gesamte Inhalt einen dünnen Brei von Cholesterintäfelchen darstellt.

[1]) Monatsh. f. Chem. **10** und Wien. Sitz.-Ber., Math. Nat. Kl. **100**, Abt. 3.

[2]) Gourlay, Journ. of Physiol. **16**; Oswald, Zeitschr. f. physiol. Chem. **32** und Bioch. Zentralbl. **1**, S. 249.

[3]) Gautier, Compt. Rend. **129**. Vergl. ferner ebenda **130**, **131**, **134**, **135**; Bertrand ebenda **134**, **135**.

[4]) O. v. Fürth u. K. Schwarz, Pflügers Arch. **124**.

[5]) l. c. S. 732.

[6]) Physiol. Chem. S. 721.

Struma cystica.

Auch Kristalle von Kalziumoxalat kommen nicht selten vor. Der Inhalt der Strumazysten hat bisweilen eine von zersetztem Blutfarbstoffe, Methämoglobin (und Hämatin?), herrührende, braune Farbe. Auch Gallenfarbstoffe sind in solchen Zysten gefunden worden. (Bezüglich des Paralbumins und des Kolloids, welche man auch bei Struma cystica und Kolloidentartung gefunden haben soll, vergl. Kap. 13.)

Von besonderem Interesse sind namentlich diejenigen Substanzen, welche in näherer Beziehung zu den Funktionen der Drüse zu stehen scheinen.

Die vollständige Exstirpation wie auch die pathologische Verödung der Schilddrüse hat schwere, schliesslich zum Tode führende Störungen zur Folge. Beim Hunde stellen sich nach der totalen Exstirpation Störungen von seiten des Nerven- und Muskelsystems, wie Zittern und Krämpfe ein, und der Tod erfolgt meistens innerhalb kurzer Zeit, am öftesten während eines Krampfanfalles. Für die Folgen der Operation ist es jedoch, wie namentlich Gley, Vassale und Generali[1]) durch Versuche an verschiedenen Tieren gezeigt haben, von der allergrössten Bedeutung, ob die von Sandström[2]) entdeckten Glandulae parathyreoideae mit entfernt worden sind oder nicht. Bei Pflanzenfressern (Kaninchen), bei welchen infolge der anatomischen Verhältnisse die Parathyreoidealdrüsen nur selten bei der Operation mitexstirpiert wurden, fehlte regelmässig die Tetanie und die Stoffwechselstörungen traten in den Vordergrund. Werden bei Hunden diese Drüsen geschont, so bleibt auch bei ihnen die Tetanie aus, und es treten die Störungen des Stoffwechsels auf. Beim Menschen treten nach dem Wegfallen der Funktion der Drüse infolge einer Operation oder anderer Verhältnisse verschiedene Störungen auf, wie nervöse Symptome, Abnahme der Intelligenz, Trockenheit der Haut, Ausfallen der Haare und überhaupt diejenigen Symptome, die man unter dem Namen „Kachexia thyreopriva“ zusammengefasst hat und die allmählich zum Tode führen. Unter diesen Symptomen ist besonders die eigentümliche, als Myxoedem bezeichnete schleimige Infiltration und Wucherung des Bindegewebes zu nennen.

Folgen der Exstirpation der Schilddrüse.

Alle diese Verhältnisse deuten darauf hin, dass die Thyreoidea zu den Drüsen mit sog. innerer Sekretion, den endokrinen Drüsen gehört. Der schlagendste Beweis hierfür liegt wohl darin, dass die nach Exstirpation der Drüse sonst auftretenden Störungen ausbleiben, nicht nur wenn man ein kleines Stückchen von der Drüse im Körper hinterlässt, sondern auch, wenn ein Stück Drüse an irgend einen Ort des Körpers transplantiert wird. Ein weiterer Beweis von praktischer Bedeutung liegt darin, dass man der schädlichen Wirkung der Thyreoideaausschaltung durch künstliche Einführung von Extrakten der Schilddrüse in den Körper oder durch Verfütterung von Schilddrüsensubstanz entgegenwirken kann.

Innere Sekretion.

Unter den Störungen des Stoffwechsels, welche bei dem Wegfalle oder der Herabsetzung der Thyreoideafunktionen (Athyreoidismus oder Hypothyreoidismus) auftreten, ist hier ferner zu nennen die Herabsetzung des Eiweissumsatzes, welch' letzterer bei hungernden schilddrüsenlosen Hunden bis

[1]) E. Gley, Compt. rend. soc. biol. 1891 u. Arch. de Physiol. (5) **4**; G. Vassale u. F. Generali, Arch. Ital. d. Biol. **25** u. **26**.

[2]) J. Sandström, Upsala Läkaref. Förh. **15** (1880).

auf nur etwas mehr als die Hälfte des Hungereiweissumsatzes bei gleichgrossen normalen Hunden herabgehen kann (FALTA und Mitarbeiter[1]). Umgekehrt beobachtet man bei Verabreichung von grösseren Mengen Schilddrüsensubstanz eine starke Steigerung des Eiweissumsatzes neben gewissen anderen Symptomen. Als eine Form von Hyperthyreoidismus betrachtet man auch den Morbus Basedowii, welcher auf eine vermehrte Tätigkeit der Drüse, eine Überproduktion von dem spezifischen Sekrete zurückgeführt wird. Eiweiss-umsatz.

Welcher Art die spezifisch wirkenden Stoffe sind und inwiefern die von S. FRÄNKEL, DRECHSEL und KOCHER[2]) gefundenen, noch nicht hinreichend charakterisierten Basen hierbei in Betracht kommen, lässt sich gegenwärtig nicht sagen. Als spezifisch wirksame Substanz hat man auf Grund der Untersuchungen von NOTKIN[3]) und OSWALD[4]) allgemein eine Proteinsubstanz — NOTKINS Thyreoproteid, OSWALDS Jodthyreoglobulin — angenommen. Diese Annahme widerspricht allerdings nicht der Ansicht von BAUMANN und ROOS, dass die wirksame Substanz das Jodothyrin sei, denn das letztere könnte als Spaltungsprodukt aus dem Jodthyreoglobulin entstehen. In der Tat entsteht auch, wie OSWALD[5]) gefunden hat, bei der Trypsinverdauung des Jodthyreoglobulins eine dem Jodothyrin ähnelnde Substanz; es sprechen aber mehrere Gründe dafür, dass die Wirkungen der Schilddrüsensubstanz nicht an einen einzigen Stoff, sondern an mehrere gebunden sind. Spezifisch wirkende Bestandteile.

Jodothyrin wurde von BAUMANN, welcher als erster den Jodgehalt der Schilddrüse gefunden und, namentlich zusammen mit ROOS[6]), die Bedeutung desselben für die physiologische Wirksamkeit der Drüse gezeigt hat, als die einzig wirksame Substanz betrachtet. Das Jodothyrin erhielt BAUMANN nach dem Sieden der Drüsenmasse mit verdünnter Schwefelsäure als eine amorphe, braune, in Wasser fast unlösliche Masse, die in Alkalien leicht löslich ist und durch Säurezusatz wieder gefällt wird. Das Jodothyrin, welches offenbar keine einheitliche Substanz ist, hat einen wechselnden Jodgehalt und ist kein Eiweisskörper. Nach v. FÜRTH und C. SCHWARZ ist es wahrscheinlich ein durch die Säurewirkung enstandenes melanoidinartiges Umwandlungsprodukt des jodierten Drüseneiweisses. Jodothyrin.

Thyreoglobulin oder **Jodthyreoglobulin** erhielt OSWALD aus dem Wasserauszuge der Drüse durch Halbsättigung mit Ammoniumsulfat. Es hat die Eigenschaften der Globuline und, abgesehen von dem Jodgehalte, etwa dieselbe Zusammensetzung wie die Eiweissstoffe überhaupt. Der Gehalt an Jod ist schwankend,

---

[1]) H. EPPINGER, W. FALTA u. C. RUDINGER, Zeitschr. f. klin. Med. **66**.

[2]) FRÄNKEL, Wien. med. Blätter 1895 u. 1896; DRECHSEL u. KOCHER, Zentralbl. f. Physiol. **9**, S. 705.

[3]) Wien. med. Wochenschr. 1895 und VIRCHOWS Arch. **144**, Suppl. S. 224.

[4]) Vergl. Fussnote 2, S. 349.

[5]) Arch. f. exp. Path. u. Pharm. **60**.

[6]) Über diesen Gegenstand vergl. man BAUMANN u. ROOS, Zeitschr. f. physiol. Chem. **21** u. **22**; ferner BAUMANN, Münch. med. Wochenschr. 1896; BAUMANN u. GOLDMANN ebenda; ROOS ebenda; O. v. FÜRTH u. C. SCHWARZ, PFLÜGERS Arch. **124**. Reichhaltige Literaturangaben über die Wirkung des Jodothyrins und der Thyreoideapräparate findet man bei ROOS, Zeitschr. f. physiol. Chem. **22**, S. 18. Bezüglich der Wirkung auf Eiweisszerfall und Stoffwechsel vergl. man F. VOIT, Zeitschr. f. Biol. **35**; SCHÖNDORFF, PFLÜGERS Arch. **67**; ANDERSSON u. BERGMANN, Skand. Arch. f. Physiol. **8** und MAGNUS-LEVY, Zeitschr. f. klin. Med. **32**.

0,46 p. c. beim Schwein, 0,86 beim Ochsen und 0,34 beim Menschen. In dem Jodthyreoglobulin vom Ochsen fand A. Nürenberg[1]) 0,59—0,86 p. c. Jod und 1,83—2,0 p. c. Schwefel. Bei jungen Tieren, welche kein Jod in der Drüse haben, ist das Thyreoglobulin jodfrei. Das Thyreoglobulin geht unter Jodaufnahme in Jodthyreoglobulin über. Durch Zufuhr von Jodsalzen kann man beim lebenden Tiere den Jodgehalt des Thyreoglobulins erhöhen und damit auch dessen physiologische Tätigkeit steigern (Oswald). Der Gehalt der Drüse an Jod ist übrigens wesentlich von der Nahrung abhängig.

Thyreoglobulin.

Jolin[2]) hat eine grosse Anzahl von Schilddrüsen gesunder und kranker Personen (in Schweden) auf ihren Jodgehalt untersucht. Bei 28 Kindern in dem Alter von 1—10 Jahren fand er in den Drüsen als Mittel 0,28 p. m. Jod. In 108 normalen Drüsen von mehr als 10 Jahre alten oder von erwachsenen Personen schwankte der Jodgehalt allerdings, als Mittel betrug er aber 1,56 p. m. In Drüsen von mit Jodpräparaten behandelten Leuten (34 Fälle) war der Jodgehalt 2,56 p. m.

Jodgehalt der Drüse.

Auf die verschiedenen Hypothesen und Theorien bezüglich der Wirkungsweise der Thyreoideabestandteile kann hier nicht eingegangen werden[3]).

Die Nebennieren. Ausser Eiweiss, Substanzen des Bindegewebes und Salzen hat man in den Nebennieren Inosit, Purinbasen, namentlich Xanthin (Oker-Blom), eine protagonähnliche Substanz (Orgler), verhältnismässig viel Lezithin und — wohl zum Teil als Zersetzungsprodukte des lezteren — Cholin und Glyzerinphosphorsäure gefunden. Die älteren Angaben über das Vorkommen von Benzoesäure, Hippursäure und Gallensäuren sind dagegen zweifelhaft und jedenfalls nicht von neueren Untersuchern (Stadelmann) bestätigt worden. In der Marksubstanz haben schon ältere Forscher, Vulpian und Arnold[4]), ein Chromogen gefunden, welches man schon lange in Beziehung zu der abnormen Pigmentierung der Haut bei der Addisonschen Krankheit gestellt hat. Dieses Chromogen, welches durch die Einwirkung von Luft, Licht, Alkalien, Jod und anderen Stoffen in ein rotes Pigment umgewandelt wird, scheint in naher Beziehung zu der blutdrucksteigernden Substanz der Drüse, dem Adrenalin, zu stehen. Als Antagonist in bezug auf die blutdrucksteigernde Wirkung hat sich das Cholin erwiesen, und dieser Stoff wird, wie Lohmann[5]) gezeigt hat, in der Rindensubstanz der Nebennieren gebildet. Dass ein Wasserextrakt der Nebennieren eine stark blutdrucksteigernde Wirkung hat, ist namentlich von Oliver und Schäfer, Cybulski und Szymonowicz[6]) gezeigt worden. Die hierbei wirksame Substanz, welche ursprünglich „Sphygmogenin“ genannt wurde und welche, ausser einer die Blutdrucksteigerung

Bestandteile.

Physiologische Wirkungen.

[1]) Bioch. Zeitschr. **16**.

[2]) Hammarsten-Festschr. 1906.

[3]) Ein reichhaltiges Verzeichnis der Thyreoidealiteratur findet man in den Jahresberichten der Tierchemie von Maly, namentlich Bd. **24** u. **25**. Man vergl. ferner die Arbeiten von Blum und von Oswald, zitiert bei dem letzteren in Bioch. Zentralbl. **1**, S. 249.

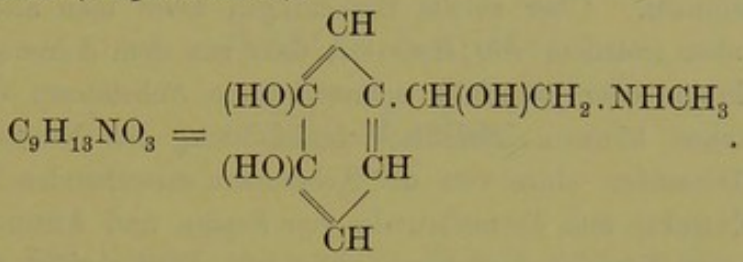
[4]) Oker-Blom, Zeitschr. f. physiol. Chem. **28**; Stadelmann ebenda **18**, wo auch die einschlägige Literatur sich findet. Orgler, Salkowski-Festschr. 1904.

[5]) Zentralbl. f. Physiol. **21** Nr. 5 u. Pflügers Arch. **118**.

[6]) Oliver u. Schäfer, Proc. physiol. Soc. London 1895. Weitere Literaturangaben über die Funktion der Nebennieren findet man bei Szymonowicz, Pflügers Arch. **64**.

wesentlich bedingenden starken Zusammenziehung der Muskeln peripherer Gefässe, auch andere Wirkungen, darunter auch Glykosurie und Mydriasis zur Folge haben kann, ist später von mehreren Forschern wie v. Fürth, Abel, Takamine, Aldrich, Jowett, Pauly, Abderhalden und Bergell, Bertrand, Friedmann und Stolz[1]) chemisch untersucht worden. v. Fürth hat die Substanz Suprarenin, Abel Epinephrin und Takamine Adrenalin genannt. Der letztgenannte Name ist nunmehr fast allgemein akzeptiert worden.

Adrenalin (Suprarenin),



$$C_9H_{13}NO_3 = \begin{array}{l} \\ (HO)C \quad C.CH(OH)CH_2.NHCH_3 \\ \quad\quad\quad\

zusatz als eine kristallisierende Substanz ausgeschieden werden. Die wässerige, salzsäurehaltige Lösung ist linksdrehend: $(\alpha)\,D = -50{,}72^0$ (Abderhalden und M. Guggenheim[1]). Beim Erhitzen wird das Adrenalin gelbbraun bei gegen 205° und zersetzt sich bei gegen 218°. Seine Lözung wird mit Eisenchlorid bei saurer Reaktion smaragdgrün und bei alkalischer karminrot. Das Adrenalin reduziert Fehlings Lösung und ammoniakalische Silberlösung.

Eigenschaften.

Wie oben angegeben, hat man schon längst die Färbung der Haut bei der Addisonschen Krankheit in Beziehung zu den Nebennieren und deren Chromogenen gebracht. Über solche Beziehungen weiss man allerdings nichts Sicheres, es ist aber trotzdem von Interesse, dass aus dem Adrenalin Farbstoffe und zuletzt Melanine oder jedenfalls schwarzbraune Substanzen durch Enzymwirkungen entstehen können. Solche Melaninbildung hat Neuberg mit dem Extrakte aus Metastasen eines von der Nebenniere ausgehenden Melanoms wie auch mit dem Extrakte aus Tintenbeuteln von Sepien und Abdrehalden und Guggenheim[2]) mit Tyrosinase erzeugen können. Dies spricht zugunsten der Annahme von einer nahen Beziehung des Adrenalins zu dem Tyrosin, welches ebenfalls mit dem Sepiaenzyme Melanin gibt, und man hat sogar das Tyrosin und Phenylalanin als wahrscheinliche Muttersubstanzen des Adrenalins bezeichnet (Halle)[3]). Aus den hierüber ausgeführten Versuchen wie auch aus den Untersuchungen von Abelous, Soulié und Toujan[4]) über Adrenalinbildung in den Nebennieren unter Mitwirkung von Autolyseprodukten anderer Organe oder Organextrakte lassen sich jedoch keine bestimmten Schlüsse ziehen.

Melanin- und Adrenalinbildung.

Ausser der blutdrucksteigernden Wirkung des Adrenalins ist besonders seine, zuerst von Blum[5]) beobachtete glykosurische Wirkung von Interesse. Zu der Frage von der Adrenalinglykosurie und der Wechselbeziehung, welche zwischen der inneren Sekretion der Schilddrüse, der Nebennieren und des Pankreas zu bestehen scheint, werden wir bei Besprechung der Zuckerbildung und des Pankreasdiabetes zurückkommen.

Adrenalinglykosurie.

---

[1]) Zeitschr. f. physiol. Chem. **57**.

[2]) Neuberg, Bioch. Zeitschr. **8**; Abderhalden u. Guggenheim, Zeitschr. f. physiol. Chem. **57**.

[3]) W. L. Halle, Hofmeisters Beiträge 8.

[4]) Compt. rend. soc. biol. **58**, **59**, **60**.

[5]) Deutsch. Arch. f. klin. Med. **91** u. Pflügers Arch. **90**.

Achtes Kapitel.

Die Leber.

Den in dem Vorigen besprochenen Drüsen schliesst sich die grösste aller Drüsen des Organismus, die Leber, nahe an. Die Bedeutung dieses Organes für die Assimilation der Nahrungsstoffe und die physiologische Zusammensetzung des Blutes ist schon daraus ersichtlich, dass das vom Verdauungskanal kommende, mit den daselbst resorbierten Stoffen beladene Blut die Leber erst durchströmen muss, bevor es durch das Herz in die verschiedenen Organe und Gewebe getrieben wird. Inwieweit eine Assimilation der mit dem Pfortaderblute der Leber zugeführten, resorbierten Verdauungsprodukte in diesem Organe stattfindet, ist für die Eiweissstoffe nicht klar; für die Kohlehydrate ist aber eine solche sicher bewiesen, indem hier aus der Glukose das Glykogen gebildet wird. Durch die Glykogenbildung wird die Leber das eigentliche Reserveorgan für die Kohlehydrate; sie ist aber auch eine Vorratskammer für Fett und vielleicht auch für Eiweiss[1]). Die Leber.

Die Entstehung des Glykogens aus der Glukose ist eine Synthese, und das Vorkommen auch anderer Synthesen in der Leber ist durch besondere Beobachtungen wiederholt gezeigt worden. So können beispielsweise in der Leber gewisse Ammoniakverbindungen in Harnstoff, bezw. Harnsäure (bei Vögeln) übergehen (vergl. Kap. 15), während auch einige Produkte der Darmfäulnis, wie z. B. die Phenole, in der Leber durch eine Synthese in Ätherschwefelsäuren (Pflüger und Kochs, Embden und Glaessner), wahrscheinlich auch in gepaarte Glukuronsäuren (Embden) übergeführt werden können[2]). Die Leber hat ferner die Fähigkeit, heterogene Stoffe aus dem Blute aufzunehmen und zurückzuhalten, und dies gilt nicht nur von den verschiedenen Metallen, sondern auch, wie von Schiff, Heger u. a. und besonders von Roger gezeigt worden ist, von Alkaloiden, welche vielleicht zum Teil auch in der Leber umgesetzt werden. Chemische Prozesse in der Leber.

[1]) Vergl. hierüber Seitz, Pflügers Arch. **111** und Asher u. P. Boehm, Zeitschr. f. Biol. **51**.

[2]) Pflüger u. Kochs, Pflügers Arch. **20** u. **23**; Embden u. Glaessner, Hofmeisters Beiträge **1**; Embden ebenda **2**.

Auch Toxine werden von der Leber zurückgehalten, und dieses Organ übt also, den Giften gegenüber, eine Schutzwirkung aus[1]).

Wenn also die Leber von assimilatorischer Bedeutung ist und wenn sie reinigend auf das vom Verdauungskanale kommende Blut wirkt, so ist sie jedoch gleichzeitig auch ein sekretorisches Organ, welches eine spezifische Flüssigkeit, die Galle, absondert, bei deren Entstehung rote Blutkörperchen zugrunde gehen oder jedenfalls ein Bestandteil derselben, das Hämoglobin, umgesetzt wird. Dass die Leber umgekehrt während des Fötallebens ein Organ für die Neubildung von roten Blutkörperchen ist, hat man auch angenommen.

Dass die chemischen Vorgänge in diesem Organe von mannigfacher Art sind und von grösster Bedeutung für den Organismus sein müssen, ist leicht einzusehen. Unsere Kenntnisse auf diesem Gebiete sind auch durch zahlreiche Untersuchungen der letzten Zeit nicht unwesentlich erweitert worden; aber trotzdem müssen wir leider gestehen, dass wir über die Art und den Umfang dieser Vorgänge nur wenig wissen. Unter den Produkten derselben gibt es indessen zwei, die von besonderer Wichtigkeit sind und in diesem Kapitel abgehandelt werden müssen, nämlich das Glykogen und die Galle. Bevor wir zum Studium dieser Produkte übergehen, möchte jedoch eine kurze Besprechung der Bestandteile und der chemischen Zusammensetzung der Leber vorausgeschickt werden.

Chemische Prozesse in der Leber.

Die Reaktion der Leberzellen ist während des Lebens gegen Lackmus alkalisch, wird aber nach dem Tode sauer infolge einer Bildung von Milchsäure und anderen organischen Säuren (Morishima, Magnus-Levy)[2]). Dabei findet vielleicht auch eine Gerinnung des Protoplasmaeiweisses in der Zelle statt. Einen bestimmten Unterschied zwischen den Eiweissstoffen des toten und des noch lebenden, nicht geronnenen Protoplasmas hat man jedoch nicht sicher finden können.

Veränderungen nach dem Tode.

Die Eiweissstoffe der Leber sind zuerst von Plósz etwas näher untersucht worden. Er fand in der Leber eine in das wässerige Extrakt übergehende, bei + 45° C gerinnende Eiweisssubstanz (Globulin Halliburtons?), ferner ein bei + 75° C koagulierendes Globulin, ein bei + 70° C koagulierendes Nukleoalbumin (Nukleoproteid?) und endlich einen, dem geronnenen Eiweisse nahestehenden, bei Zimmertemperatur in verdünnten Säuren oder Alkalien unlöslichen, in der Wärme dagegen in Alkali unter Umwandlung in Albuminat sich lösenden Eiweisskörper. Halliburton[3]) fand in den Leberzellen zwei Globuline von denen das eine bei 68—70° C, das andere dagegen bei + 45—50° C koagulierte. Er fand ferner neben Spuren von

Proteinstoffe.

[1]) Vergl. Roger: Action du foie sur les poisons. Paris 1887, wo man auch die ältere Literatur findet. Vergl. ferner: Bouchard, Leçons sur les autointoxications dans les Maladies. Paris 1887 und E. Kotliar in Arch. des scienc. biol. de St. Pêtersbourg **2**. Vergl. auch de Vamossy, Zentralbl. f. Physiol. **18** und Rothberger, Wien. klin. Wochenschr. 1905, Rothberger u. Winterberg, Bioch. Zentralbl. **4**.

[2]) Morishima, Arch. f. exp. Path. u. Pharm **43**; Magnus-Levy, Hofmeisters Beiträge **2**.

[3]) Plósz, Pflügers Arch. **7**; Halliburton, Journ. of Physiol. **13**, Suppl. 1892.

Albumin ein Nukleoproteid mit einem Gehalte von 1,45 p. c. Phospor und einer Gerinnungstemperatur von 60° C. Pohl hat aus mit NaCl-Lösung von 8 p. m. sorgfältig durchgespülten und völlig entbluteten Lebern durch Extraktion des zum feinsten Brei zerkleinerten Organes mit solcher Lösung „Organplasma" erhalten, in welchem er Globuline von niedriger Koagulationstemperatur hat nachweisen können. Der äusserst wechselnde Phosphorgehalt (0,28—1,3 p. c.) dieser Globuline wie auch die Unlöslichkeit der mit wenig Säure erzeugten Niederschläge in überschüssiger Säure und in Neutralsalz sprechen entschieden dafür, dass es hier um Gemengen sich gehandelt hat, die meistens der Hauptsache nach nicht aus Globulinen, sondern aus Nukleoproteiden bestanden. Die fast restlose Verdaulichkeit mit Pepsinsalzsäure widerspricht einer solchen Auffassung nicht, da es bekanntlich auch Nukleoproteide gibt, die fast restlos verdaut werden können (vergl. Kap. 3). Ebenso schwer ist es, über die Natur des von Dastre[1]) nachgewiesenen, bei + 56° C koagulierenden Leberglobulins etwas Bestimmtes zu sagen. Die aus der Leber ohne Denaturierung extrahierbaren löslichen Eiweissstoffe sind also einer gründlichen Untersuchung wohl bedürftig. Proteinsubstanzen.

Ausser den obengenannten, leicht löslichen Eiweissstoffen enthalten indessen die Leberzellen, wovon man sich leicht überzeugen kann, in reichlicher Menge schwerlösliche Proteinstoffe (vergl. Plósz). Die Leber enthält auch, wie zuerst besonders von St. Zaleski gezeigt und darauf von vielen anderen bestätigt wurde, eisenhaltige Eiweisskörper verschiedener Art[2]). Ein grosser Teil der Proteinsubstanzen in der Leber scheint auch in der Tat aus eisenhaltigen Nukleoproteiden zu bestehen. Beim Sieden der Leber mit Wasser spalten sich die letzteren und es bleibt in der Lösung ein nukleinsäurereicheres Nukleoproteidgemenge, welches mit Säure ausgefällt werden kann, zurück. Dieses, von Schmiedeberg[3]) Ferratin genannte Proteidgemenge ist von Wohlgemuth[4]) untersucht worden. Der Gehalt an Phosphor war 3,06 p. c. Als hydrolytische Spaltungsprodukte fand er l-Xylose, die vier Nukleinbasen und ferner Arginin, Lysin (u. Histidin?), Tyrosin, Leuzin, Glykokoll, Alanin, α-Prolin, Glutamin- und Asparaginsäure, Phenylalanin, Oxyaminokorksäure und Oxydiaminosebazinsäure (vergl. Kap. 3). Die l-Xylose rührt unzweifelhaft, wenigtens zum Teil, von der in neuerer Zeit von Levene und Mandel (vergl. Kap. 3). in der Leber nachgewiesenen Guanylsäure her, und der Befund von Adenin unter den Spaltungsprodukten deutet auf die Gegenwart auch einer Thymonuklein- Proteinsubstanzen der Leber.

[1]) Pohl, Hofmeisters Beiträge 7; Dastre, Compt. rend. soc. biol. 58.

[2]) St. Zaleski, Zeitschr. f. physiol. Chem. 10, S. 486; Woltering ebenda 21; Spitzer, Pflügers Arch 67.

[3]) Arch. f. exp. Path. u. Pharm. 33; vergl. auch Vay, Zeitschr. f. physiol. Chem 20;

[4]) Wohlgemuth, Zeitschr. f. physiol. Chem. 37, 42 u. 44 und Ber. d. d. chem. Gesellsch. 37. Vergl. bezüglich der Lebernukleoproteide ferner: Salkowski, Berlin. klin. Wochenschr. 1895; Hammarsten, Zeitschr. f. physiol. Chem. 19 u. Blumenthal, Zeitschr. f. klin. Med. 34.

säure hin. Es kann wohl also kein Zweifel darüber bestehen, dass das Ferratin, wie oben angenommen, ein Gemenge ist, und die Richtigkeit dieser Annahme ist in allerneuester Zeit durch die Arbeiten von V. Scaffidi und E. Salkowski[1]) bestätigt worden.

Farbstoffe.

Der gelbe oder braune Farbstoff der Leber ist bisher nur wenig untersucht worden. Dastre und Floresco[2]) unterscheiden bei den Rückgratstieren und einigen Evertebraten einen wasserlöslichen, eisenhaltigen Farbstoff, Ferrine, und einen in Chloroform löslichen, in Wasser unlöslichen Farbstoff, Chlorochrome. Sie haben indessen diese Farbstoffe nicht in reinem Zustande isoliert. Bei einigen Evertebraten kommt auch von der Nahrung stammendes Chlorophyll in der Leber vor.

Das Fett in der Leber.

Das Fett der Leber kommt teils als sehr kleine Kügelchen und teils, besonders bei säugenden Kindern und Tieren wie auch nach einer fettreichen Nahrung, als etwas grössere Fetttröpfchen vor. Das Auftreten einer Fettinfiltration, d. h. also eines Fetttransportes in die Leber, kommt indessen nicht nur bei Aufnahme von überschüssigem Fett mit der Nahrung (Noel-Paton), sondern auch durch Einwanderung aus anderen Körperteilen unter abnormen Verhältnissen, wie bei der Vergiftung mit Phosphor, Phlorhizin und einigen anderen Stoffen vor (Lebedeff, Leo, Rosenfeld u. a.[3]). Bei der durch Vergiftungen auftretenden Fettinfiltration, welche mit degenerativen Veränderungen in den Zellen einhergeht, kann der Gehalt an Eiweiss herabgehen und der Gehalt an Wasser ansteigen. Wird die Fettmenge in der Leber durch Fettinfiltration stark vermehrt, so nimmt das Wasser sonst entsprechend ab, während die Gesamtmenge der übrigen festen Stoffe verhältnismässig wenig verändert wird. Dagegen kann eine Änderung derart eintreten, dass infolge der zwischen Glykogen und Fettgehalt bestehenden Gegensatzes (Rosenfeld, Bottazzi[4]) eine fettreiche Leber regelmässig arm an Glykogen ist. Umgekehrt ist die nach reichlicher Kohlehydratfütterung glykogenreiche Leber arm an Fett.

Leberfett.

Die Zusammensetzung des Leberfettes scheint nicht nur bei verschiedenen Tieren eine verschiedene, sondern auch unter verschiedenen Umständen eine wechselnde zu sein. So hat z. B. Noel-Paton bei Menschen und mehreren Tieren das Leberfett ärmer an Ölsäure und dementsprechend von höherem Schmelzpunkt als das Fett des Unterhautbindegewebes gefunden, während Rosenfeld[5]) dagegen beim Hunde nach Fütterung mit Hammelfett ein umgekehrtes Verhalten beobachtete.

---

[1]) V. Scaffidi, Zeitschr. f. physiol. Chem. **58**; Salkowski ebenda **58**.

[2]) Arch. de Physiol. (5) **10**.

[3]) Noel-Paton, Journ. of Physiol. **19**; Leo, Zeitschr. f. physiol. Chem. **9**; Lebedeff, Pflügers Arch. **31**; Athanasiu ebenda **74**; Taylor, Journ. of exp. Med. **4**; Kraus und Sommer, Hofmeisters Beiträge **2**; Rosenfeld, Zeitschr. f. klin. Med. **36**. Vergl. ferner Rosenfeld, Ergebn. d. Physiol. **1**, Abt. 1 und Berl. klin. Wochenschr. 1904; Schwalbe, Zentralbl. f. Physiol. **18**, S. 319.

[4]) Arch. Ital. d. Biol. **48** (1908) zit. nach Bioch. Zentralbl. **7**, S. 833.

[5]) Zitiert nach Lummert in Pflügers Arch. **71**. Über das Leberfett bei Kindern vergl. man Thiemich, Zeitschr. f. physiol. Chem. **26**.

Die Angaben über einen Gehalt des Leberfettes an Glyzeriden mit stärker ungesättigten Fettsäuren als die Ölsäure sind mit Vorsicht aufzunehmen, indem diese Säuren von verunreinigenden Phosphatiden herstammen können.

Phosphatide, welche bisher als Lezithin bezeichnet und der Menge nach als solches berechnet worden sind, gehören ebenfalls zu den normalen Bestandteilen der Leber. Die Menge derselben (als Lezithin) beträgt nach NOEL-PATON[1]) über 23,5 p. m. Im Hungerzustande macht das Lezithin nach ihm den grössten, bei fettreicher Nahrung dagegen den kleinsten Teil des Ätherextraktes aus. Die Phosphatide sind unzweifelhaft verschiedener Art, sind aber noch nicht näher bekannt. Unter ihnen kommt neben anderen, weniger studierten[2]), Lezithin und das sog. Jekorin vor. Cholesterin ist auch ein, allerdings nur in geringer Menge vorkommender Bestandteil der Leber. Leberphosphatide.

Das **Jekorin** ist ein von DRECHSEL zuerst in der Pferdeleber, dann auch in der Leber eines Delphines und ferner von BALDI in Leber und Milz von anderen Tieren, in Muskeln und Blut vom Pferde und im Menschengehirn gefundener, seiner Zusammensetzung nach noch nicht sicher bekannter, schwefel- und phosphorhaltiger Stoff. Das Jekorin löst sich in Äther, wird aber aus der Lösung von Alkohol gefällt. Es reduziert Kupferoxyd und gibt mit ammoniakalischer Silberlösung eine weinrote Färbung. Nach dem Sieden mit Alkali kann es beim Abkühlen wie eine Seifengallerte erstarren. In dem Kohlenhydratkomplex des Jekorins hat MANASSE als erster Glukose als Osazon nachweisen können. Jekorin.

Die Annahme von BING, dass das Jekorin eine Verbindung von Lezithin und Glukose sei, lässt sich offenbar mit den bisher bekannten Analysen des Jekorins nicht vereinbaren. Das Jekorin enthält nämlich Schwefel, bis zu 2,75 p. c. und ferner ist die Relation P : N im Lezithin gleich 1 : 1, in dem Jekorin dagegen eine ganz andere, 1 : 2 bis 1 : 6. Nach den neuesten Untersuchungen von A. BASKOFF soll das nach DRECHSELS Angaben dargestellte Leberjekorin, wenn es nur so rein ist, dass es in Äther vollständig sich löst und aus dieser Lösung durch Alkohol quantitativ sich fällen lässt, eine wenigstens in bezug auf N-, P- und Glukosegehalt ziemlich konstante Verbindung sein. BASKOFF fand als Mittel 2,55 p. c. N, 2,87 p. c. P und rund 14 p. c. Glukose. Die Relation P : N war nahezu gleich 1 : 2 und das Jekorin würde dementsprechend ein Diamidomonophosphatid sein. Jekorin.

Die wechselnde Zusammensetzung und die abweichenden Eigenschaften der von verschiedenen Forschern[3]) isolierten und analysierten Jekorinpräparate rühren nach BASKOFF von unvollkommener Reinigung her. Über den Schwefelgehalt liefern jedoch seine Untersuchungen keinen Aufschluss, und es ist sehr wohl möglich, dass das Jekorin nur ein Gemenge von mehreren Stoffen ist, unter welchem eine schwefel- und eine phosphorhaltige Substanz sich vorfindet. Jekorin.

Ein anderes Phosphatid, welches weder direkt noch nach Sieden mit einer Säure reduzierend wirkt und welches in gewissen Beziehungen dem Cuorin ähnelt, hat BASKOFF Heparphosphatid genannt. Dieses Phosphatid, das offenbar nicht rein war, zeigte die Relation P : N = 1,45 : 1. Heparphosphatid.

Unter den Extraktivstoffen hat man, abgesehen von dem Glykogen, welches später abgehandelt werden soll, in der Leber Purinbasen in ziemlich reichlicher Menge gefunden. In 1000 Teilen Trockensubstanz fand KOSSEL[4]) 1,97 Guanin 1,34 Hypoxanthin und 1,21 Xanthin. Auch Adenin findet sich in der Leber. Ferner hat man in der normalen Leber Harnstoff

[1]) l. c. Vergl. auch HEFFTER, Arch. f. exp. Path. u. Pharm. **28**.

[2]) Vergl. A. BASKOFF, Zeitschr. f. physiol Chem. **57**.

[3]) DRECHSEL, Ber. d. k. sächs. Ges. d. Wiss. 1886, S. 44 und Zeitschr. f. Biol. **33**; BALDI, Arch. f. (Anat. u.) Physiol. 1887, Suppl. S. 100; MANASSE, Zeitschr. f. physiol. Chem. **20**; BING, Zentralbl. f. Physiol. **12** und Skand. Arch. f. Physiol. **9**; MEINERTZ, Zeitschr. f. physiol. Chem. **46**; SIEGFRIED u. MARK ebenda. PAUL MAYER, Bioch. Zeitschr. **1** und BASKOFF, Zeitschr. f. physiol. Chem **57**.

[4]) Zeitschr. f. physiol. Chem. **8**.

Extraktivstoffe der Leber.

und Harnsäure (besonders in der Vogelleber), und zwar in grösserer Menge als im Blute, Paramilchsäure, Leuzin und Zystin nachgewiesen. In pathologischen Fällen hat man in der Leber Inosit und Aminosäuren gefunden. Das Vorkommen von Gallenfarbstoffen in den Leberzellen unter normalen Verhältnissen ist angezweifelt worden; bei Retention der Galle können die Zellen dagegen den Farbstoff aufnehmen und von ihm gefärbt werden.

Enzyme.

In der Leber hat man eine grosse Anzahl von Enzymen gefunden, wie Katalase, Oxydasen, das später zu besprechende glykolytische Enzym, die bei der Harnsäurebildung und Harnsäurezerstörung beteiligten Enzyme (Kap. 15), die Harnstoff bildende Arginase, die auf Glykogen wirkende Diastase, die esterspaltenden Lipasen und endlich die proteolytischen Enzyme[1]).

Leberautolyse.

Die proteolytischen Enzyme der Leber sind von besonderem Interesse in Hinblick auf die, besonders an diesem Organe studierte Autolyse. Als eine intravital gesteigerte Autolyse betrachtet man auch die Vorgänge in der Leber bei Phosphorvergiftung und bei der akuten gelben Leberatrophie. Hierbei findet eine Erweichung des Organes statt und es entstehen Albumosen, Mono- und Diaminosäuren und andere Stoffe, die man zum Teil auch im Harne gefunden hat und welche, wenn sie auch nicht von der Leber allein herrühren (Neuberg und Richter), jedenfalls wenigstens zum Teil aus diesem Organe stammen. Wakeman hat gefunden, dass bei der Phosphorvergiftung nicht nur der Gehalt der Leber (bei Hunden) an Stickstoff bedeutend herabgeht, sondern auch, dass besonders die Menge des Hexonbasenstickstoffes vermindert ist, und dass also der stickstoffreichere Teil des Eiweissmoleküles unter diesen Verhältnissen am ehesten losgelöst und eliminiert wird. Ein ähnliches Verhalten beobachtete auch Wells bei der idiopathischen, akuten gelben Leberatrophie. In Anbetracht der auch unter normalen Verhältnissen wechselnden Werte für den Diaminosäurestickstoff (Glikin und A. Loewy)[2]) dürfte jedoch eine grössere Anzahl von Beobachtungen über diese Frage erwünscht sein. Als eine gesteigerte Autolyse kann man auch den unter den obengenannten pathologischen Verhältnissen gesteigerten Glykogenverbrauch betrachten, wogegen die von einigen Seiten behauptete Neubildung von Fett bei der Leberautolyse nach P. Saxl[3]) nur als ein mehr deutliches Hervortreten des schon vorher in dem Organe befindlichen Fettes anzusehen ist.

Ausser den in dem Vorigen besprochenen organischen Bestandteilen ist auch zu nennen die nach Mandel und Levene in der Leber vorkommende Glukothionsäure, deren chemische Individualität zweifelhaft ist, und ferner

[1]) E. Granström (Hofmeisters Beiträge **11**) glaubt in der Leber auch ein Glyoxylsäure zerstörendes Enzym, eine Glyoxylase, gefunden zu haben.

[2]) Neuberg u. Richter, Deutsch. med. Wochenschr. 1904; Wakeman, Zeitschr. f. physiol. Chem. **44**; H. G. Wells, Journ. of exper. Medic. **9**; Glikin u. Loewy, Bioch. Zeitschr. **10**.

[3]) Hofmeisters Beiträge **10**.

eine von SEEGEN und NEIMANN in der Leber gefundene stickstoffhaltige Kohlehydratsubstanz, deren Vorkommen in der Leber R. TÜRKEL[1]) jedoch nicht hat konstatieren können.

Die Mineralstoffe der Leber bestehen aus Phosphorsäure, Kalium, Natrium, alkalischen Erden und Chlor. Das Kalium herrscht dem Natrium gegenüber vor. Eisen ist ein regelmässiger Bestandteil, dessen Menge sehr zu wechseln scheint. BUNGE fand in den blutfreien Lebern von Katzen und Hunden, meistens von jungen Tieren, 0,01—0,355 p. m. Eisen, auf die frische, mit einprozentiger Kochsalzlösung durchgespülte Lebersubstanz berechnet. Auf 10 Kilo Körpergewicht berechnet, betrug die Eisenmenge in den Lebern 3,4—80,1 mg. Neuere Bestimmungen des Eisengehaltes der Leber sind von GUILLEMONAT und LAPICQUE bei Kaninchen, Hund, Igel, Schwein und Mensch und von SCAFFIDI bei Kaninchen ausgeführt worden. Beim Menschen waren die Schwankungen gross. Beim Manne betrug indessen der Eisengehalt der blutfreien Leber (Blutpigment in Rechnung abgezogen) regelmässig mehr und beim Weibe weniger als 0,20 p. m. (auf das frische, wasserhaltige Organ berechnet). Ein Gehalt über 0,5 p. m. wurde als pathologisch angesehen. Nach BIELFELD[2]), welcher ebenfalls einen grösseren Eisengehalt beim Manne fand, kommt indessen der Unterschied erst nach 20—25 Jahren zum Vorschein. In dieser Altersperiode (von 20—25 Jahren) ist der Eisengehalt am kleinsten. Mineralstoffe der Leber.

Der Gehalt der Leber an Eisen kann durch Eisenmittel, auch anorganische Eisensalze, vermehrt werden, und die grösste Eisenablagerung erzielt man nach NOVI[3]) durch hypodermatische Einführung des Eisens. Eine Vermehrung des Eisengehaltes kann auch durch einen reichlichen Zerfall von roten Blutkörperchen oder durch reichliche Zufuhr von gelöstem Hämoglobin zustande kommen, wobei auch eine Zufuhr von in anderen Organen, wie Milz und Knochenmark, aus dem Blutfarbstoffe entstandenen Eisenverbindungen zu der Leber stattzufinden scheint[4]). Ein Zerfall von Blutfarbstoff unter Abspaltung von eisenreichen Verbindungen findet, wie es scheint, regelmässig bei der Bildung von Gallenfarbstoff in der Leber statt. Aber selbst bei den Evertebraten, die kein Hämoglobin haben, ist die sogenannte Leber reich an Eisen, weshalb auch nach DASTRE und FLORESCO[5]) der Eisengehalt der Leber bei den Evertebraten gänzlich und bei den Vertebraten zum Teil von einer Zersetzung von Blutfarbstoff unabhängig ist. Nach den genannten Forschern hat die Leber durch ihren Das Eisen in der Leber.

[1]) MANDEL u. LEVENE, Zeitschr. f. physiol. Chem. **45**; SEEGEN, Zentralbl. f. Physiol. **12** u. **13**, mit NEIMANN, Wiener Sitz.-Ber. Math. Kl. **112**; TÜRKEL, HOFMEISTERS Beiträge **9**.

[2]) BUNGE, Zeitschr. f. physiol. Chem. **17**, S. 78; GUILLEMONAT u. LAPICQUE, Compt. rend. soc. biol. **48** und Arch. de Physiol. (5) **8**; BIELFELD, HOFMEISTERS Beiträge **2**. Vergl. auch SCHMEY, Zeitschr. f. physiol. Chem. **39**; V. SCAFFIDI ebenda **54**.

[3]) Vergl. Zentralbl. f. Physiol. **16**, 393.

[4]) Vergl. LAPICQUE, Compt. Rend. **124** und SCHURIG, Arch. f. exp. Path. u. Pharm. **41**.

[5]) Arch. de Physiol. (5) **10**.

Gehalt an Eisen eine besonders wichtige oxydative Funktion, welche sie als „fonction martiale“ der Leber bezeichnen.

Von besonderem Interesse ist der Reichtum der Leber der neugeborenen Tiere an Eisen, ein Verhalten, welches schon aus den Analysen St. Zaleskis hervorgeht, besonders aber von Krüger und Meyer studiert worden ist. Bei Ochsen und Kühen fanden sie 0,246—0,276 p. m. Eisen (auf die Trockensubstanz berechnet) und bei Rindsföten etwa 10 mal so viel. Die Leberzellen des ca. eine Woche alten Kalbes haben noch einen etwa siebenmal grösseren Eisengehalt als die erwachsener Tiere; dieser Gehalt sinkt aber im Laufe der vier ersten Lebenswochen so weit herab, dass nahezu derselbe Wert wie beim erwachsenen Tiere erreicht wird. Ebenso hat Lapicque [1]) gefunden, dass beim Kaninchen der Gehalt der Leber an Eisen in der Zeit von acht Tagen bis drei Monaten nach der Geburt stetig abnimmt, nämlich von 10 bis zu 0,4 p. m., auf die Trockensubstanz berechnet. „Die fötalen Leberzellen bringen also einen Reichtum an Eisen mit auf die Welt, um ihn dann innerhalb einer gewissen Zeit zu einem, noch näher zu untersuchenden Zweck anderweitig abzugeben.“ Das Eisen findet sich in der Leber teils als Phosphat und teils — und zwar zum allergrössten Teile — in den eisenhaltigen Proteinstoffen (St. Zaleski).

Eisengehalt der Leber.

Der Gehalt der frischen wasserhaltigen Leber von Pferd, Rind und Schwein an Kalziumoxyd beträgt nach Toyonaga 0,148—0,192 p. m., d. h. etwa ebenso viel wie in der Menschenleber. Der Gehalt an Magnesiumoxyd war auffallend hoch, nämlich in den Lebern von Pferd, Rind und Schwein bezw.: 0,168, 0,198 und 0,158 p. m. Krüger [2]) fand den Gehalt an Kalzium bei ausgewachsenen Rindern gleich 0,71 p. m. und bei Kälbern dagegen gleich 1,23 p. m. der Trockensubstanz. Bei Rindsföten ist er niedriger als bei Kälbern. Während der Tragzeit sind Eisen und Kalzium beim Fötus Antagonisten derart, dass beim Ansteigen des Kalziumgehaltes der Leber ein Sinken des Eisengehaltes stattfindet und umgekehrt. Kupfer scheint ein physiologischer Bestandteil zu sein der namentlich bei den Kephalopoden in reichlicher Menge vorkommt (Henze) [3]) Fremde Metalle, wie Blei, Zink, Arsen u. a. (auch Eisen) werden leicht von der Leber aufgenommen und gebunden (Slowtzoff, v. Zeynek u. a.) [4]).

Gehalt an Kalzium.

In der Leber eines jungen, des plötzlichen Todes verstorbenen Mannes fand v. Bibra [5]) in 1000 Teilen: 762 Wasser und 238 feste Stoffe, darunter 25 Fett, 152 Eiweiss, leimgebende und unlösliche Substanz und 61 Extraktivstoffe.

W. Profitlich [6]) fand in der Hundeleber 68,2—75,17 und in der Ochsenleber 70,76—72,86 p. c. Wasser. Die Relation N : C in der Fett- und glykogenfreien Trockensubstanz

[1]) St. Zaleski l. c.; Krüger und Mitarbeiter, Zeitschr. f. Biol. **27**; Lapicque, Mälys Jahresb. **20**.

[2]) Zeitschr. f. Biol. **31**; Toyonaga, Bull. of the College of Agric. Tokyo **6**.

[3]) Zeitschr. f. physiol. Chem. **33**.

[4]) Slowtzoff, Hofmeisters Beiträge **1**; v. Zeynek, vergl. Zentralbl. f. Physiol. **15**.

[5]) Vergl. v. Gorup-Besanez, Lehrb. d. physiol. Chem. 4. Aufl. 1878, S. 711.

[6]) Pflügers Arch. **119**.

war beim Hunde = 1 : 3,21 und beim Ochsen = 1 : 3,13, also etwa dieselbe wie im Fleische (vergl. Kap. 11).

Die quantitative Zusammensetzung der Leber kann je nach der Art und Menge der zugeführten Nahrung bedeutende Schwankungen zeigen. Namentlich kann der Gehalt an Kohlehydrat (Glykogen) und Fett bedeutend wechseln, was damit zusammenhängt, dass die Leber ein Aufspeicherungsorgan für diese Stoffe, namentlich für das Glykogen ist.

Auf Grund besonderer Versuche hat nun SEITZ[1]) behauptet, dass die Leber als Vorratskammer auch für das Eiweiss anzusehen ist. In Versuchen an Hühnern und Enten, die vorher einige Zeit gehungert hatten, fand er nämlich, dass bei Mästung mit Fleisch die Leber reichlich Eiweiss aufnimmt und hierdurch ihr Gewicht, im Verhältnis zu dem Gewichte am Ende der Hungerperiode, verdoppeln oder vervielfältigen kann. Da es für die Vorrats- oder Reservestoffe charakteristisch ist, dass ihre Menge in den Aufspeicherungsorganen bei Mästung mit solchen Stoffen prozentisch stark zunimmt, ist es bemerkenswert, dass der Prozentsatz der Leber an Eiweiss in den Mästungsversuchen von SEITZ nicht zu, sondern eher ein wenig abgenommen hat. Es handelt sich also in ihnen nicht um einen erhöhten Prozengehalt an Eiweiss sondern um eine Gewichtszunahme der ganzen Zellenmasse des Organes, wohl infolge der durch die Eiweissmästung stark gesteigerten Arbeit der Leber. Es ist deshalb auch schwer zu beurteilen, inwieweit es in diesen Versuchen um eine Vermehrung der Grösse der Leberzellen, oder um eine einfache Ablagerung von Reserveeiweiss in demselben Sinne wie von Glykogen oder überschüssigem Fett sich gehandelt hat. Aufspeicherung von Eiweiss.

Dass die Leber ein besonders wichtiges Aufspeicherungsorgan für das Glykogen ist, steht jedenfalls fest.

Das Glykogen und die Glykogenbildung.

Das **Glykogen** ist ein zuerst von BERNARD entdecktes, den Stärkearten oder Dextrinen nahe verwandtes Kohlehydrat von der allgemeinen Formel $m(C_6H_{10}O_5)$. Sein Molekulargewicht ist nicht bekannt, scheint aber ungemein gross zu sein (GATIN-GRUZEWSKA und v. KNAFFL-LENZ)[2]). Bei erwachsenen Tieren kommt das Glykogen in grösster Menge in der Leber, in kleinerer Menge in den Muskeln vor (BERNARD, NASSE). Es findet sich übrigens in den allermeisten Geweben des Tierkörpers, wenn auch nur in geringen Mengen. Sein Vorkommen in lymphoiden Zellen, Blut und Eiter ist schon in den vorigen Kapiteln besprochen worden und es scheint ein regelmässiger Bestandteil aller entwickelungsfähigen tierischen Zellen zu sein. In den embryonalen Geweben ist es, wie BERNARD und KÜHNE zuerst gezeigt haben, reichlich verhanden und Vorkommen des Glykogens.

[1]) PFLÜGERs Arch. **111**.

[2]) GATIN-GRUZEWSKA, PLLÜGERs Arch. **103**; v. KNAFFL-LENZ, Zeitschr. f. physiol. Chem. **46**.

es kommt auch in rasch sich entwickelnden pathologischen Geschwülsten vor (Hoppe-Seyler). Einzelne Tiere, wie gewisse Muscheln (Bizio), Tänien und Askariden (Weinland)[1]) sind sehr reich an Glykogen. Auch im Pflanzenreiche, besonders in vielen Pilzen, ist das Glykogen gefunden worden.

Die Menge des Glykogens in der Leber wie auch in den Muskeln hängt wesentlich von der Nahrung ab. Beim Hungern nimmt seine Menge stark ab, rascher bei kleineren als bei grösseren Tieren und rascher in der Leber als in den Muskeln. Es verschwindet jedoch, wie C. Voit, E. Külz und besonders E. Pflüger[2]) gezeigt haben, nie ganz vollständig im Hunger, indem hierbei stets eine Neubildung von Glykogen geschieht (Pflüger). Nach Aufnahme von Nahrung, besonders wenn diese reich an Kohlehydraten ist, wird die Leber wiederum reich an Glykogen und die grösste Menge davon soll dieses Organ nach Külz im allgemeinen 14—16 Stunden nach der Nahrungsaufnahme enthalten. Der Gehalt der Leber an Glykogen kann nach Aufnahme von reichlichen Mengen Kohlehydraten 120—160 p. m. betragen, und bei Hunden, die besonders auf Glykogen gemästet wurden, fanden Schöndorff und Gauin-Gruzewska in mehreren Fällen noch höhere Werte, sogar mehr als 180 p. m. Gewöhnlich ist der Glykogengehalt viel niedriger, 12—30—40 p. m. Die höchste, bisher beobachtete Glykogenmenge in der Leber, 201,6 p. m., hat E. Mangold[3]) beim Frosch beobachtet. Die Selachier, deren Lebern sehr reich an Fett sind, haben selbst bei gut ernährten Tieren nur einen verhältnismässig niedrigen Gehalt an Glykogen in der Leber, 9,3—23,8 p, m. (Bottazzi)[4]). Wie bei Tieren soll nach Cremer auch bei Pflanzen (Hefezellen) der Glykogengehalt von der Nahrung abhängig sein. Die Hefezellen enthalten nämlich nach ihm Glykogen, welches in der Karenz bei der Selbstgärung der Hefe aus den Zellen verschwindet, nach dem Eintragen der letzteren in Zuckerlösung aber wieder auftritt.

Glykogengehalt der Leber.

Der Glykogengehalt der Leber (wie auch der Muskeln) hängt auch von der Ruhe und der Arbeit ab, indem er nämlich während der Ruhe wie im Winterschlafe zu-, während der Arbeit dagegen abnimmt. Angestrengte Bewegung kann, wie Külz gezeigt hat, den Glykogengehalt der Leber in wenigen Stunden (bei Hunden) auf ein Minimum reduzieren. Das Muskelglykogen nimmt hierbei weniger stark als das Leberglykogen ab. Bei Kaninchen und Fröschen ist es indessen gelungen (Külz, Zuntz und Vogelius, Frentzel u. a.), durch geeignete Strychninvergiftung die Tiere fast glykogenfrei zu machen und zu demselben Ziele führt auch Hungern mit nachfolgender starker Arbeit. Nach

Wirkung der Arbeit.

[1]) Zeitschr. f. Biol. **41**. Die umfangreiche Literatur über Glykogen findet man bei E. Pflüger „Glykogen", 2. Aufl., Bonn 1905 und bei M. Cremer „Physiologie des Glykogens" in „Ergebn. der Physiol.", Jahrg. **1**, Abt. 1. In dem Folgenden wird auch bezüglich der nicht besonders angeführten Literaturangaben auf diese zwei Arbeiten hingewiesen.

[2]) Pflügers Arch. **119**, wo man die diesbezügliche Literatur findet.

[3]) Pflügers Arch. **121**.

[4]) Arch. Ital. d. biol. **48**; Zit. nach Bioch. Zentralbl. **7**, S. 833.

Gatin-Gruzewska[1]) kann man beim Kaninchen nach eintägigem Hungern durch Adrenalin die Leber und die Muskeln in 36—40 Stunden glykogenfrei machen.

Das Glykogen stellt ein amorphes, weisses, geschmack- und geruchloses Pulver dar, kann aber bei vollständiger Reinheit durch geeignete Alkoholfällung auch als Stäbe und starre Prismen, die den Eindruck von Kristallen machen, erhalten werden (Gatin-Gruzewska). Mit Wasser gibt es eine opalisierende Lösung, die beim Verdunsten auf dem Wasserbade mit einer, nach dem Erkalten wieder verschwindenden Haut sich überzieht. Inwieweit es hier um eine wahre Lösung sich handelt, steht noch dahin. Wie mehrere andere Kolloide wandert nach Gatin-Gruzewska das in Wasser gelöste Glykogen unter dem Einflusse des elektrischen Stromes zur Anode, an der es sich anhäuft. Die wässerige Lösung ist dextrogyr und Huppert fand den Wert: $(\alpha)\,D = +196{,}63$. Denselben Wert hat später Gatin-Gruzewska für ganz reine Glykogenlösungen erhalten[2]). Von Jod wird die Lösung, besonders nach Zusatz von etwas NaCl, weinrot gefärbt. Das Glykogen kann Kupferoxydhydrat in alkalischer Flüssigkeit in Lösung halten, reduziert aber dasselbe nicht. Eine Lösung von Glykogen in Wasser wird nicht von Quecksilberjodidjodkalium und Salzsäure, wohl aber von Alkohol (nötigenfalls nach Zusatz von etwas NaCl) oder von ammoniakalischem Bleiessig gefällt. Eine durch Kahlihydrat (15 p. c. KOH) alkalisch gemachte, wässerige Glykogenlösung wird von dem gleichen Volumen Alkohol von 96 p. c. Tr vollständig gefällt. Gerbsäure fällt ebenfalls das Glykogen. Mit Benzoylchlorid und Natronlauge erhält man einen weissen körnigen Niederschlag von benzoyliertem Glykogen. Das Glykogen wird durch Sättigung seiner Lösung mit Magnesium- oder Ammoniumsulfat bei gewöhnlicher Temperatur vollständig gefällt. Dagegen wird es nicht gefällt von Chlornatrium oder durch halbe Sättigung mit Ammoniumsulfat (Nasse, Neumeister, Halliburton Young)[3]). Bei anhaltendem Sieden mit verdünnter Kalilauge von 1—2 p. c. kann das Glykogen mehr oder weniger verändert werden, insbesondere wenn es vorher der Einwirkung von Säure oder vom Brückeschen Reagenze (vergl. unten) ausgesesetzt gewesen ist (Pflüger). Durch Sieden mit starker Kalilauge (sogar von 36 p. c.) wird es dagegen nicht geschädigt (Pflüger). Von diastatischen Enzymen wird das Glykogen, je nach der Natur des Enzymes, in Maltose oder Glukose übergeführt. Verdünnte Mineralsäuren führen es in Glukose über. Als Zwischenstufen bei der Saccharifikation treten nach Chr. Tebb[4]) verschiedene Dextrine auf, je nachdem die Hydrolyse mittelst Mineralsäuren oder Enzymen bewirkt wird. Inwieweit das Glykogen verschiedener Tiere und verschiedener Organe dasselbe sei, ist noch nicht hinreichend untersucht worden.

Eigenschaften und Reaktionen.

Eigenschaften.

[1]) Compt. Rend. **142**.

[2]) F. Bottazzi und G. d'Errico, (Pflügers Arch. **115**) haben Untersuchungen über die Viskozität, die elektrische Leitfähigkeit und den Gefrierpunkt der Glykogenlösungen bei verschiedener Konzentration ausgeführt.

[3]) Young, Journ. of Physiol. **22**, wo die anderen Forscher zitiert sind.

[4]) Journ. of Physiol. **22**.

Ebenso steht es noch dahin, ob alles Glykogen in der Leber als solches vorkommt oder zum Teil an Eiweiss gebunden ist (Pflüger-Nerking). Die Untersuchungen von Loeschcke[1]) haben jedoch gezeigt, dass jedenfalls kein zwingender Grund zu der letztgenannten Annahme vorliegt.

Reindarstellung des Glykogens.

Die Reindarstellung des Glykogens (am einfachsten aus der Leber) geschieht oft nach der von Brücke angegebenen Methode, deren Hauptzüge die folgenden sind. Unmittelbar nach dem Tode des Tieres wird die Leber in siedendes Wasser geworfen, fein zerteilt und mehrmals mit neuem Wasser ausgekocht. Die filtrierten Extrakte werden genügend stark konzentriert, abgekühlt und durch abwechselnden Zusatz von Quecksilberjodidjodkalium und wenig Salzsäure von Eiweiss befreit. Aus der abfiltrierten Flüssigkeit wird das Glykogen durch Zusatz von Alkohol, bis das Gemenge 60 Vol. Prozent davon enthält, gefällt. Durch Wiederholung dieses Verfahrens und mehrmalige Fällung des Glykogens mit Alkohol aus teils alkalischer und teils essigsaurer Lösung wird es gereinigt, auf dem Filtrum erst mit 60-prozentigem und dann mit 95-prozentigem Alkohol ausgewaschen, mit Äther behandelt und über Schwefelsäure getrocknet. Es ist hierbei stets von Mineralstoffen verunreinigt. Um aus der Leber und besonders aus Muskeln und anderen Geweben sämtliches Glykogen extrahieren zu können — was besonders bei quantitativen Bestimmungen notwendig ist — muss man erst zwei bis drei Stunden mit starker Kalilauge (30 p. c.) im Wasserbade erwärmen. Da das Glykogen durch die Reinigung nach Brücke verändert wird, dürfte es besser sein, das Glykogen, wie bei der quantitativen Bestimmung nach Pflüger, direkt aus der alkalischen Lösung mit Alkohol auszufällen[2]).

Quantitative Bestimmung.

Die quantitative Bestimmung geschieht am sichersten nach dem von Pflüger ausgearbeiteten Verfahren, welches in den Hauptzügen darin besteht, dass man den Organbrei bei Gegenwart von 30 p. c. KOH in dem Gemenge 2—3 Stunden im Wasserbade erhitzt, nach Verdünnung mit Wasser und Filtration das Glykogen mit Alkohol ausfällt und zuletzt das wieder gelöste Glykogen teils polarimetrisch und teils nach vorausgegangener Invertierung als Zucker bestimmt. 1 Gewichtsteil Zucker = 0,927 Teile Glykogen. Da man bei der Bestimmung die gegebenen Vorschriften genau beachten muss, wird bezüglich der Ausführung auf die Originalarbeiten von Pflüger hingewiesen. Auch bezüglich der anderen Bestimmungsmethoden von Brücke-Külz, Pavy und Austin kann auf die Arbeit von Pflüger in seinem Archive, Bd. 96, verwiesen werden. Man vergleiche ferner die neueren Arbeiten von Pflüger (in seinem Archive Bd. 103, 104, 121) und die Arbeit von Bang (Hammarsten-Festschrift 1906).

Glykogenbildung.

Die Frage nach dem Ursprunge des Glykogens im Tierkörper ist Gegenstand zahlreicher Untersuchungen gewesen. Durch die einstimmigen Beobachtungen mehrerer Forscher[3]) ist es sicher festgestellt worden, dass unter allen bisher untersuchten Stoffen in erster Linie die Zuckerarten und deren Anhydride, Dextrine und Stärke, die Fähigkeit haben, den Glykogengehalt des Körpers zu vermehren. Die Wirkung des Inulins scheint indessen etwas

[1]) Pflügers Arch. **102**.

[2]) Vergl. auch die Methode von Gautier, Compt. Rend. **129**.

[3]) Vergl. hierüber E. Külz, Pflügers Arch. **24** und Ludwig-Festschr. 1891; ferner die oben zitierten Arbeiten von Pflüger und Cremer, Fussnote 1, S. 364.

unsicher zu sein[1]). Über die Wirkung der Pentosen sind die Angaben ebenfalls etwas streitig. CREMER fand, dass verschiedene Pentosen, wie Rhamnose, Xylose und Arabinose bei Kaninchen und Hühnern die Glykogenbildung positiv beeinflussen, und zu ähnlichen Resultaten kam SALKOWSKI bei Fütterungsversuchen mit l-Arabinose. FRENTZEL dagegen hat bei durch Strychnineinwirkung möglichst glykogenfrei gemachten Kaninchen nach Fütterung von Xylose keine Glykogenbildung nachweisen können, und zu ähnlichen negativen Ergebnissen führten auch die von NEUBERG und WOHLGEMUTH[2]) mit d- und r-Arabinose an Kaninchen angestellten Versuche. Im allgemeinen dürfte man wohl auch gegenwärtig der Ansicht sein, dass die Pentosen keine direkten Glykogenbildner sind. Glykogenbildung.

Die Hexosen und die von ihnen hergeleiteten Kohlehydrate besitzen indessen nicht alle die Fähigkeit einer Glykogenbildung oder Glykogenanhäufung in gleich hohem Grade. So hat nach C. VOIT[3]) und seinen Schülern der Traubenzucker eine kräftigere Wirkung als der Rohrzucker, während der Milchzucker schwächer (bei Kaninchen und Hühnern) als Glukose, Lävulose, Rohrzucker oder Maltose wirkt. Zu den Stoffen, nach deren Einführung in den Körper man angeblich einen vermehrten Glykogengehalt der Leber beobachtet hat, sind ferner zu rechnen: Glyzerin, Leim, Arbutin und endlich nach den Untersuchungen von KÜLZ: Erythrit, Querzit, Dulzit, Mannit, Inosit, Äthylen- und Propylenglykol, Glukuronsäureanhydrid, Zuckersäure, Schleimsäure, weinsaures Natrium, Saccharin, Isosaccharin und Harnstoff. Auch Ammoniumkarbonat, Glykokoll und Asparagin sollen nach RÖHMANN einen vermehrten Glykogengehalt der Leber hervorrufen können. Nach NEBELTHAU können auch andere Ammoniaksalze und einige Amide, ferner gewisse Narkotika, Hypnotika und Antipyretika eine Vermehrung des Glykogengehaltes in der Leber bewirken. Für die Antipyretika (besonders das Antipyrin) ist dasselbe schon früher von LÉPINE und PORTERET[4]) behauptet worden. Glykogenbildner.

Für die Wirkung dieser verschiedenen Stoffe als Glykogenbildner sind, wie PFLÜGER in überzeugender Weise gezeigt hat, keine bindenden Beweise geliefert worden. Dass das Glyzerin den Glykogengehalt der Leber in positivem Sinne beeinflussen kann, war dagegen schon durch ältere Versuche von WEISS und LUCHSINGER wahrscheinlich geworden und dürfte wohl durch einige neuere, später zu erwähnende Versuche nunmehr sichergestellt sein. Glyzerin als Glykogenbildner.

Das Fett soll nach BOUCHARD und DESGREZ den Glykogengehalt der Muskeln, nicht aber den der Leber vermehren können, und nach COUVREUR[5])

[1]) Vergl. MIURA, Zeitschr. f. Biol. **32** und NAKÁSEKO, Amer. Journ. of Physiol. **4**.

[2]) SALKOWSKI, Zeitschr. f. physiol. Chem. **32**; NEUBERG u. WOHLGEMUTH ebenda **35**. Vergl. im übrigen PFLÜGER l. c. u. CREMER l. c.

[3]) Zeitschr. f. Biol. **28**.

[4]) RÖHMANN, PFLÜGERS Arch. **39**; NEBELTHAU, Zeitschr. f. Biol. **28**; LÉPINE u. PORTERET, Compt. Rend. **107**.

[5]) BOUCHARD et DESGREZ, Compt. Rend. **130**; COUVREUR, Compt. rend. soc. biol. **47**.

soll bei der Seidenraupe zur Zeit des Verpuppens das Glykogen auf Kosten des Fettes sich vermehren. Sonst ist es aber eine allgemeine Erfahrung dass das Fett, trotz der Möglichkeit einer Kohlehydratbildung aus Glyzerin, nicht den Glykogengehalt der Leber oder des Tierkörpers überhaupt erhöht. Pflüger erklärt dies dadurch, dass die Grösse des Fettstoffwechsels nicht von der Grösse der Fettzufuhr, sondern von dem durch die Arbeit bedingten Bedarf an Fett abhängig ist. Wird mehr Fett zugeführt, so wird dasselbe nicht zersetzt, sondern aufgespeichert. Selbst wenn beim Stoffwechsel fortwährend Zucker aus Fett entstände, würde dementsprechend der erstere sofort verbrannt werden und könnte kein Material zur Bildung des Reservestoffes Glykogen liefern.

Fett und Glykogenbildung.

Hinsichtlich der Einwirkung des Eiweisses sind die Ansichten etwas streitig. Aus mehreren Beobachtungeu hat man den Schluss gezogen, dass das Eiweiss eine Vermehrung des Leberglykogens bewirken kann. Zu diesen Beobachtungen sind zu rechnen einige Fütterungsversuche mit ausgekochtem Fleisch (Naunyn) oder Blutfibrin (v. Mering) und besonders die Fütterungsversuche von E. Külz an Hühnern mit reinen Eiweisskörpern, wie Kasein, Serumalbumin und Eialbumin. Die Beweiskraft dieser Versuche ist indessen von Pflüger entschieden bestritten worden, und als einen direkten Beweis gegen eine Glykogenbildung aus Eiweiss hat er eine Untersuchung von Schöndorff angeführt, in welcher Verfütterung von kohlehydratfreiem Eiweiss (Kasein) nicht die geringste Vermehrung des Gesamtglykogens bei Fröschen zur Folge hatte. Zu ähnlichen Resultaten gelangten später Blumenthal und Wohlgemuth. Sie fanden ebenso wenig eine Glykogenanhäufung bei Fröschen nach Fütterung mit Kasein oder Leim, konstatierten aber eine solche nach Darreichung von Ovalbumin, welches eine Kohlehydratgruppe enthält. Im Gegensatz hierzu konnte Bendix bei Hunden eine Glykogenvermehrung sowohl durch Kasein und Leim wie durch Ovalbumin bewirken, und zwar eine grössere durch Kasein als durch Ovalbumin. Zu ähnlichen Ergebnissen ist auch Stookey[1]) gelangt, indem er nämlich bei Hühnern nach Kaseinfütterung Glykogenbildung beobachtete, während er nach Verfütterung von Glykoproteiden keine entscheidenden Resultate erhielt. Es scheinen also die Verhältnisse vielleicht anders beim Warmblüter als bei Kaltblütern zu liegen. Nach Pflüger sind aber selbst die letztgenannten Versuche (von Bendix) nicht beweiskräftig, und er findet eine Glykogenbildung aus Eiweiss nicht bewiesen.

Glykogenbildung aus Eiweiss.

Glykogenbildung aus Eiweiss.

Die meisten Forscher scheinen jedoch wohl der Ansicht zu sein, dass eine Vermehrung des Glykogengehaltes sowohl der Leber wie auch anderer Organe durch Fütterung von Tieren mit kohlehydratfreiem Eiweiss zustande kommen kann. Der Umstand, dass, wie namentlich Pflüger[2]) gezeigt hat, das Glykogen

[1]) Schöndorff, Pflügers Arch. **82** u. **88**; Blumenthal u. Wohlgemuth, Berl. klin. Wochenschr. 1901; Bendix, Zeitschr. f. physiol. Chem. **32** u. **34**; Stookey, Amer. Journ. of Physiol. **9**.

[2]) Pflügers Arch. **119**.

bei langdauerndem Hungern nicht aus dem Körper vollständig verschwindet, sondern vielmehr neugebildet wird, und dass infolge einer solchen Neubildung von Glykogen Frösche, die 13 Monate gehungert hatten, noch überraschend viel Glykogen enthielten (PFLÜGER), macht auch eine Glykogenbildung aus Eiweiss sehr wahrscheinlich.

Fragt man, in welcher Weise ein Stoff überhaupt eine Glykogenanhäufung in der Leber bewirken könne, so hat man sich zunächst zu erinnern, dass in der Leber sowohl eine Neubildung von Glykogen wie auch ein Verbrauch von solchem stattfindet. Eine Anhäufung von Glykogen kann also durch eine vermehrte Glykogenbildung, aber auch durch einen herabgesetzten Glykogenverbrauch oder durch beides zustande kommen.

In welcher Weise alle oben (S. 367) aufgezählten Stoffe, vorausgesetzt, dass sie den Glykogengehalt der Leber wirklich vermehren können, hierbei wirken, ist unmöglich zu sagen. Einige üben vielleicht eine hemmende Wirkung auf die Umsetzung des Glykogens in der Leber aus, während andere vielleicht als leichter verbrennlich das Glykogen vor der Verbrennung schützen. Einige regen vielleicht die Leberzellen zu einer lebhafteren Glykogenbildung an, während andere das Material liefern, aus dem das Glykogen gebildet wird, und also Glykogenbildner im eigentlichen Sinne des Wortes sind. Für die Frage nach dem Ursprunge des Glykogens im Tierkörper ist gerade die Kenntnis dieser letztgenannten Stoffe von der allergrössten Bedeutung, und das Hauptinteresse knüpft sich hierbei an die Frage, ob und in welchem Umfange die zwei Hauptgruppen von Nährstoffen, die Eiweisskörper und die Kohlehydrate, Glykogenbildner sind. Glykogenbildung.

Die grosse Bedeutung der Kohlehydrate für die Glykogenbildung hat zu der Ansicht geführt, dass das Glykogen in der Leber durch eine Synthese mit Wasseraustritt, also durch eine Anhydridbildung, aus dem Zucker entstehe (LUCHSINGER u. a.). Gegen diese Theorie (die Anhydridtheorie) ist eingewendet worden, dass sie weder die Entstehung des Glykogens aus so verschiedenen Stoffen wie Eiweiss, Kohlehydraten, Leim u. a. noch den Umstand erklärt, dass das Glykogen, unabhängig von den Eigenschaften der eingeführten Kohlehydrate, ob sie rechts- oder linksdrehend sind, stets dasselbe ist[1]). Dieser letztgenannte Umstand bietet aber nunmehr keine besondere Schwierigkeit dar, seitdem es bekannt ist, dass die einfachen Zucker leicht ineinander übergehen können. Früher war man aber wegen der oben angeführten Gründe einige Zeit der Ansicht, dass alles Glykogen aus Eiweiss entstehe und dass dieses dabei in einen stickstoffhaltigen und einen stickstofffreien Anteil sich spalte, welch letzterer zu Glykogen werden sollte. Die Kohlehydrate sollten nach dieser Ansicht nur in der Weise wirksam sein, dass sie das Eiweiss und das aus ihm entstandene Glykogen sparten (Ersparnistheorie von WEISS, WOLFFBERG u. a.)[2]). Glykogenbildung.

[1]) Vergl. PFLÜGER in seinem Arch. **121**.

[2]) Vergl. hinsichtlich dieser zwei Theorien besonders WOLFFBERG, Zeitschrift für Biol. **16**.

Gegenüber dieser Ansicht, welche nunmehr allgemein verlassen ist, haben indessen C. und E. Voit und ihre Schüler gezeigt, dass die Kohlehydrate „echte" Glykogenbildner sind. Nach Aufnahme von grossen Kohlehydratmengen kann nämlich die im Körper aufgespeicherte Glykogenmenge bisweilen so gross werden, dass sie, unter der Annahme einer Glykogenbildung aus Eiweiss, lange nicht durch das in der gleichen Zeit zersetzte Eiweiss gedeckt werden kann, und in diesen Fällen muss man also eine Glykogenbildung aus dem Kohlehydrate annehmen. Solche echte Glykogenbildner sind nach Cremer wahrscheinlich nur die gärenden Zucker der Sechskohlenstoffreihe, resp. die Di- und Polysaccharide. Gegenwärtig hat man jedenfalls nur Glukose, Lävulose, Galaktose (Weinland)[1]) und vielleicht auch d-Manose (Cremer) als echte Glykogenbildner zu bezeichnen. Andere Monosaccharide können nach Cremer zwar die Glykogenbildung in positivem Sinne beeinflussen, gehen aber nicht in Glykogen über und sind demnach nur Pseudoglykogenbildner.

Glykogenbildung aus Kohlehydraten.

Die Poly- und Disaccharide können erst nach vorausgegangener Spaltung in die entsprechenden, gärenden Monosaccharide zur Glykogenbildung dienen. Dies gilt wenigstens von dem Rohrzucker und Milchzucker, welche vorerst im Darme invertiert werden müssen. Diese zwei Zuckerarten können deshalb auch nicht, wie die Glukose und Lävulose, nach subkutaner Einführung als Glykogenbildner dienen, sondern gehen fast vollständig in den Harn über (Dastre, Fr. Voit). Von der Maltose, welche durch ein im Blute vorhandenes Enzym invertiert werden kann, geht dagegen nur wenig in den Harn über (Dastre und Bourquelot u. a.), und sie kann, wie die Monosaccharide, selbst nach subkutaner Injektion für die Glykogenbildung verwertet werden. Fr. Voit[2]).

Verhalten der Disaccharide.

Die Fähigkeit der Leber, Glykogen aus Monosacchariden zu bilden, ist übrigens in neuerer Zeit in interessanter und mehr direkter Weise von K. Grube[3]) in Perfusionsversuchen mit Lösungen verschiedener Kohlehydrate bewiesen worden. In solchen Perfusionsversuchen an Schildkrötenlebern bewirkte nämlich Glukose eine reichliche, Lävulose und Galaktose eine weniger reichliche Glykogenbildung. Unwirksam waren Pentosen, Disaccharide, Kasein und Aminosäuren (Glykokoll, Alanin und Leuzin), während dagegen Glyzerin und auch Formaldehyd eine Glykogenbildung bewirkten.

Direkte Glykogenbildung.

Nachdem Pavy[4]) als erster das Vorkommen einer Kohlehydratgruppe in dem Ovalbumin nachgewiesen hatte, und nachdem dann späteren Forschern die Abspaltung von Glukosamin aus dieser und einigen anderen Proteinsubstanzen

---

[1]) E. Voit, Zeitschr. f. Biol. **25**, S. 543 und C. Voit ebenda **28**. Vergl. ferner Kausch u. Socin, Arch. f. exp. Path. u. Pharm. **31**; Weinland, Zeitschr. f. Biol. **40** u. **38**; Cremer ebenda **42** und Ergebn. der Physiol. **1**.

[2]) Dastre, Arch. de Physiol. (5) **3** 1891; Dastre u. Bourquelot, Compt. Rend. **98**; Fritz Voit, Verhandl. d. Gesellsch. f. Morph. u. Physiol. in München 1896 und Deutsch. Arch. f. klin. Med. **58**.

[3]) Pflügers Arch. **118**, **121**, **122** u. **126**.

[4]) The Physiology of the Carbohydrates, London 1894.

gelungen war (vergl. Kap. 3), entstand die Frage, ob auch dieser Aminozucker der Glykogenbildung dienen könne. Die in dieser Richtung von Fabian, Fränkel, Offer, Cathcart und Bial ausgeführten Untersuchungen haben gezeigt, dass dem Organismus einverleibtes Glukosamin zum Teil unverändert mit dem Harne ausgeschieden wird und keinen Glykogenansatz bewirkt. Hieraus bestimmte Schlüsse über das Verhalten der nicht freien, sondern am Eiweissmoleküle gebundenen Kohlehydratgruppe im tierischen Stoffwechsel zu ziehen, dürfte allerdings nicht angängig sein; aber auch die Untersuchungen von J. Forschbach über das Verhalten des an eine Säuregruppe amidartig verketteten Glukosamins wie auch die Untersuchungen von Kurt Meyer und von K. Stolte[1]) haben keine Anhaltspunkte für die Annahme einer Glykogenbildung aus Glukosamin geliefert

Glukosamin und Glykogenbildung.

Ob, und in diesem Falle in welchem Umfange die Glykoproteide überhaupt durch ihren Glukosaminkomponent an der Zucker- resp. Glykogenbildung im Tierkörper teilnehmen, ist gegenwärtig auch nicht möglich zu sagen, denn wir wissen augenblicklich gar zu wenig über den Gehalt des Körpers an solchen Stoffen, und unsere Kenntnisse von den aus verschiedenen Proteinen abspaltbaren Kohlehydratmengen sind ebenfalls zu dürftig.

Glykoproteide und Glykogenbildung.

Rechnet man, in Übereinstimmung mit der allgemein herrschenden Ansicht, das Eiweiss zu denjenigen Stoffen, welche den Glykogengehalt des Körpers vermehren können, so entsteht hier eine ähnliche Frage wie für die Kohlehydrate, ob nämlich das Eiweiss nur indirekt als Pseudoglykogenbildner wirkt oder ob es ein echter Glykogenbildner ist, welcher als Material einer Glykogen- bezw. Zuckerbildung dienen kann. Diese Frage steht in so naher Beziehung zu der Zuckerbildung und Zuckerausscheidung in den verschiedenen Formen von Glykosurie, dass sie am passendsten erst unten, im Anschluss an die Diabetesfrage abgehandelt werden dürfte.

Eiweiss und Glykogenbildung.

Das Glykogen ist ein in der Leber aufgespeicherter Reservenährstoff, welcher wie andere Kohlehydrate in Fett umgewandelt werden kann, und man nimmt recht allgemein an, dass eine solche Fettbildung aus Glykogen auch in der Leber stattfindet. Dass das in der Leber aufgestapelte Glykogen in den Leberzellen (aus dem Zucker) gebildet wird, kann keinem Zweifel unterliegen; woher stammt nun aber das in anderen Organen, wie in den Muskeln des erwachsenen Tieres, vorkommende Glykogen? Wird das Muskelglykogen an Ort und Stelle gebildet oder wird es den Muskeln mit dem Blute zugeführt? Diese Fragen sind schwer zu beantworten, und die von älteren Forschern über diesen Gegenstand ausgeführten Untersuchungen haben zu widersprechenden Resultaten geführt. Auch die Versuche von Külz[2]) in denen er die Glykogenbildung an mit rohrzuckerhaltigem Blute künstlich durchbluteten Muskeln studierte, führten zu keinem

Ursprung des Glykogens in anderen Organen.

[1]) Fabian, Zeitschr. f. physiol. Chem. **27**; Fränkel u. Offer, Zentralbl. f. Physiol **13**; Cathcart, Zeitschr. f. physiol. Chem. **39**; Bial, Berlin. klin. Wochenschr. 1905; Forschbach, Hofmeisters Beiträge **8**; Meyer ebenda **9**; Stolte ebenda **11**.

[2]) Vergl. Minkowski u. Laves, Arch. f. exp. Path. u. Pharm. **23**; Külz, Zeitschr. f. Biol. **27**; Hatcher u. Wolf, Journ. of biol. Chem. **3**.

entscheidenden Resultate, wogegen die Perfusionversuche von Hatcher und Wolf mit Glukose eine Glykogenbildung aus Zucker in den Muskeln wahrscheinlich machen. Für eine Glykogenbildung aus Zucker in den Muskeln selbst sprechen auch die Untersuchungen von F. de Filippi[1]) an Hunden mit sog. Eckschen Fisteln. Bei der Eckschen Fisteloperation wird die Vena portae nahe am Leberhilus unterbunden, an die Vena cava inferior festgenäht und eine Öffnung zwischen beiden Venen etabliert, so dass das Pfortaderblut mit Umgehung der Leber direkt in die Vena cava fliesst. Bei in dieser Weise operierten, reichlich genährten Tieren hatten die Lebern dieselbe Beschaffenheit wie bei Hungertieren, wärend dagegen in den Muskeln Glykogenmengen vorhanden waren, welche dem Befunde an normalen, überernährten Hunden entsprachen.

Eck'sche Fistel.

Wenn man in Erwägung zieht, dass in Blut und Lymphe ein diastatisches Enzym vorkommt, welches Glykogen in Zucker überführt, und ferner, dass das Glykogen in der Regel nicht in den Säften gelöst, sondern in den Formelementen eingelagert vorkommt, so dürfte es wahrscheinlich sein, dass das Glykogen nicht in dem Blute gelöst den Organen zugeführt wird, sondern vielmehr, insoferne als nicht die Leukozyten den Transport desselben besorgen, an Ort und Stelle aus dem Zucker entsteht[2]). Die Glykogenbildung scheint nämlich eine allgemeine Funktion der Zellen zu sein, wenn auch beim Erwachsenen die Leber dasjenige zellenreiche Organ ist, dem in erster Linie infolge seiner anatomischen Lage die Aufgabe zukommt, grössere Mengen von Zucker in Glykogen umzuwandeln.

Ursprung des Glykogens.

Dieses, in der Leber als Reservenährstoff aufgestapelte Glykogen muss nun, wie man sich allgemein vorstellt, um dem Körper nutzbar zu werden, wieder wenigstens zum grössten Teil in Zucker zurückverwandelt und mit dem Blute den verschiedenen Organen zugeführt werden. Es fragt sich also demnächst, ob man irgend welche Gründe für die Annahme hat, dass das Leberglykogen in Zucker umgesetzt wird.

In einer toten Leber setzt sich, wie zuerst Bernard und nach ihm mehrere Forscher gezeigt haben, das Glykogen allmählich in Zucker um. Diese Zuckerbildung wird, wie Bernard vermutete und Arthus und Huber, Pavy Pick und Bial u. a.[3]) zeigten, durch ein diastatisches Enzym vermittelt, welches nach Röhmann und Borchardt[4]) mit einem diastatischen Enzym des Blutes identisch ist.

Postmortale Zuckerbildung.

Diese postmortale Zuckerbildung führte Bernard zu der Annahme von einer Zuckerbildung aus Glykogen in der Leber auch im Leben. Als Umstände,

[1]) Zeitschr. f. Biol. **49** u. **50**.

[2]) Vergl. Dastre, Compt. rend. soc. biol. **47**, S. 280 und Kaufmann ebenda S. 316.

[3]) Arthus u. Huber, Arch. de Physiol. (5) **4**, S. 659; Pavy, Journ. of Physiol. **22**; Pick, Hofmeisters Beiträge **3**; Bial, Arch. f. (Anat. u.) Physiol. 1901.

[4]) Röhmann. Verh. d. Ges. deutsch. Naturf. u. Ärzte 1903, Breslau; Borchardt, Pflügers Arch. **100**.

welche einer solchen Ansicht das Wort reden, führte BERNARD folgende an: die Leber enthält unter physiologischen Verhältnissen stets etwas Zucker und das Lebervenenblut ist stets etwas reicher an Zucker als das Pfortaderblut. Die Ansicht BERNARDS fand in SEEGEN einen eifrigen Verteidiger, indem der letztere sowohl den physiologischen Zuckergehalt der Leber wie auch den höheren Zuckergehalt des Lebervenenblutes durch zahlreiche Versuche zu beweisen sich bemühte. Auf der anderen Seite ist die Richtigkeit der Beobachtungen von BERNARD und SEEGEN von vielen Forschern, wie PAVY, RITTER, SCHIFF, EULENBURG, LUSSANA, MOSSE, N. ZUNTZ u. a.[1]) bestritten worden, und bezüglich der Zuckermenge in den beiden Blutarten ist man im allgemeinen zu dem Resultate gelangt, dass, wenn nur die Stase und andere störende Einflüsse des operativen Eingriffes vermieden werden, das Lebervenenblut, wenn überhaupt, nur wenig reicher an Zucker als das Pfortaderblut ist[2]).

Zuckerbildung in der Leber.

Für eine vitale Zuckerbildung in der Leber spricht der Umstand, dass der Blutzucker, wenn man die Leber aus dem Kreislaufe mehr oder weniger vollständig ausschaltet, ziemlich rasch auf $^1/_2$—$^1/_3$ seiner ursprünglichen Menge sinkt (SEEGEN, BOCK und HOFFMANN, KAUFMANN, TANGL und HARLEY, PAVY). Bei Gänsen, denen die Lebern aus dem Kreislaufe ausgeschaltet waren, fand sich schon nach einigen Stunden kein Zucker im Blute mehr (MINKOWSKI). Nach Ausschaltung der Leber durch Abbindung sämtlicher zu dem Organe hin- und aus ihm abführenden Gefässe wird nach SCHENCK[3]) der Zuckergehalt des Blutes durch Blutentnahme nicht vermehrt, was sonst regelmässig geschieht. Der wichtigste Beweis für die Möglichkeit einer vitalen Zuckerbildung aus dem Leberglykogen liegt aber darin, dass es, wie wir unten finden werden, Gifte und operative Eingriffe gibt, welche eine reichliche Zuckerausscheidung bewirken können, aber nur in dem Falle, dass die Leber glykogenhaltig ist.

Vitale Zuckerbildung.

Eine vitale Zuckerbildung auf Kosten des Leberglykogens wird auch allgemein angenommen. Die meisten Forscher betrachten dieselbe als eine durch die Leberdiastase bewirkte enzymatische Umwandlung des Glykogens, während einige, wie DASTRE, NOËL-PATON, E. CAVAZZANI, H. MC GUIGAN und CL. BROOKS[4]) u. a. dieselbe durch eine besondere Tätigkeit des Protoplasmas erklären wollen.

Zuckerbildung in der Leber.

In welcher Beziehung steht nun die unter verschiedenen Verhältnissen, wie bei Diabetes mellitus, bei gewissen Vergiftungen, Läsionen des Nerven-

[1]) Bezüglich der Literatur über Zuckerbildung in der Leber vergl. man BERNARD, Leçons sur le diabète, Deutsch von POSNER. 1878. SEEGEN, Die Zuckerbildung im Tierkörper. 2. Aufl. Berlin 1900. M. BIAL, PFLÜGERS Arch. **55**, S. 434.

[2]) Vergl. SEEGEN, Die Zuckerbildung etc. und Zentralbl. f. Physiol. **10**, S. 497 u. 822; ZUNTZ ebenda S. 561; MOSSE, PFLÜGERS Arch. **63**; BING, Skand. Arch. f. Physiol. **9**.

[3]) SEEGEN, BOCK u. HOFFMANN, vergl. SEEGEN l. c.; KAUFMANN, Arch. de Physiol. (5) **8**; TANGL u. HARLEY, PFLÜGERS Arch. **61**; PAVY, Journ. of Physiol. **29**; MINKOWSKI, Arch. f. exp. Path. u. Pharm. **21**; SCHENCK, PFLÜGERS Arch. **57**.

[4]) MC GUIGAN und BROOKS, Amer. Journ. of Physiol. **18**. Bezüglich der Literatur vergl. man sonst PICK, HOFMEISTERS Beiträge **3**, S. 182.

systems usw. auftretende Zuckerausscheidung mit dem Harne zu dem Leberglykogen?

Glykosurie und Diabetes.

Es entspricht weder dem Plane noch dem Umfange dieses Buches, auf die verschiedenen Ansichten über Glykosurie und Diabetes hier des näheren einzugehen. Das Auftreten von Traubenzucker im Harne ist nämlich ein Symptom, welches bei verschiedenen Gelegenheiten wesentlich verschiedene Ursachen haben kann. Es können hier nur einige der wichtigeren Gesichtspunkte ganz kurz besprochen werden.

Zucker im Blute und Harne.

Das Blut enthält stets etwas Zucker, als Mittel etwa 1 p. m., während der Harn höchstens Spuren von Zucker enthält. Wenn aber der Zuckergehalt des Blutes auf 3 p. m. oder darüber steigt, so geht Zucker meistens, aber nicht immer[1]), in den Harn über. Die Nieren haben also bis zu einem gewissen Grade die Fähigkeit, den Übergang des Blutzuckers in den Harn zu verhindern, und hieraus folgt also, dass eine Zuckerausscheidung durch den Harn ihre Ursache teils darin haben kann, dass die obige Fähigkeit der Nieren herabgesetzt, bezw. aufgehoben ist, und teils darin, dass der Zuckergehalt des Blutes abnorm vermehrt wird.

Phlorhizindiabetes.

Das erste soll nach v. Mering und Minkowski bei dem sogenannten Phlorhizindiabetes der Fall sein. v. Mering hat gefunden, dass bei Menschen und Tieren nach Verabreichung von dem Glukoside Phlorhizin eine starke Glykosurie auftritt. Der hierbei ausgeschiedene Zucker stammt nicht allein von dem Zuckerkomponenten des Glukosides her. Er wird im Tierkörper gebildet und zwar aus Kohlehydraten oder, wie man allgemein annimmt, wenigstens bei anhaltendem Hungern aus den infolge des stark gesteigerten Eiweissumsatzes (Lusk) reichlicher zerfallenden Proteinstoffen des Tierkörpers. Beim Phlorhizindiabetes ist ferner nach Minkowski der Zuckergehalt des Blutes nicht vermehrt, sondern eher herabgesetzt, eine Angabe, deren Richtigkeit indessen von Pavy bestritten wurde. Pavy fand nämlich eine, allerdings nur geringfügige Erhöhung der Zuckermenge im Blute, er ist aber wie v. Mering der Ansicht, dass der Phlorhizindiabetes zu den Nieren in Beziehung steht. Für eine solche Ansicht spricht auch, dass Nierenexstirpation bei Phlorhizinglykosurien keine Steigerung des Blutzuckers bewirkt und dass nach Injektion von Phlorhizin in die Nierenarterie der einen Seite der von der entsprechenden Niere abgesonderte Harn früher und stärker zuckerhaltig wird als der der anderen Niere (Zuntz). Besondere, von Pavy, Brodie und Siau[2]) ausgeführte Versuche mit phlorhizinhaltigem

Phlorhizindiabetes.

[1]) Vergl. L. Mohr, Zeitschr. f. exp. Path. u. Therap. **4**.

[2]) Bezüglich der Literatur über Phlorhizindiabetes vergl. man: v. Mering, Zeitschr. f. klin. Med. **14** u. **16**; Minkowski, Arch. f. exp. Path. u. Pharm. **31**; Moritz u. Prausnitz, Zeitschr. f. Biol. **27** u. **29**; Külz u. Wright ebenda **27**, S. 181; Cremer u. Ritter ebenda **28** u. **29**; Contejean, Compt. rend. soc. biol. **48**; Lusk, Zeitschr. f. Biol. **36** u. **42**; Levene, Journ. of Physiol. **17**; Pavy ebenda **20** u. mit Brodie u. Siau **29**; Arteaga, Amer. Journ. of Physiol. **6**; O. Loewy, Arch. f. exp. Path. u. Pharm. **47**; N. Zuntz, Arch. f. (Anat. u.) Physiol. 1895; Stiles u. Lusk, Amer. Journ. of Physiol. **10**, Lusk ebenda **22**; Cremer, Ergebn. der Physiol. **1**, Abt. 1. Vergl. auch die Monographien über Diabetes.

Blut und überlebenden Nieren sprechen ebenfalls dafür, dass das Phlorhizin auf die Nieren wirkt. Während v. MERING eine durch das Phlorhizin erhöhte Durchlässigkeit der Nieren für den Zucker annimmt, ist PAVY dagegen der Ansicht, dass die Nieren unter dem Einflusse des Phlorhizins aus einer im Blute kreisenden Substanz, in erster Linie vielleicht aus einem Proteid mit locker gebundener Kohlehydratgruppe, Zucker abspalten.

Eine andere Form von Glykosurie, welche mit einer vermehrten Permeabilität der Nieren im Zusammenhang zu stehen scheint, ist die zuerst von BOCK und HOFFMANN nach intravaskulärer Einführung von grossen Mengen 1-prozentiger Kochsalzlösung beobachtete Glykosurie, welche auch in der Hinsicht von grossem Interesse ist, dass sie wie MARTIN FISCHER als erster zeigte, durch Injektion von $CaCl_2$-haltiger Kochsalzlösung wieder aufgehoben werden kann. Nach den Untersuchungen von UNDERHILL und CLOSSON[1]) an Kaninchen kann die Salzinjektion in die Carotis allerdings infolge Störungen der Respiration eine Hyperglykämie herbeiführen; die Injektion der Salzlösung in die Ohrvene bewirkt dagegen Glykosurie mit Polyurie und einer Hypoglykämie, und für die in dieser Weise erzeugte Salzglykosurie nehmen sie eine vermehrte Permeabilität der Nieren an. Salzglykosurie.

Sieht man von diesen zwei Arten von Glykosurie — dem Phlorhizindiabetes und der Salzglykosurie — und auch von der durch Uransalze erzeugten Glykosurie ab, so rühren wohl sonst, soweit bekannt, die übrigen Formen von Glykosurie oder Diabetes von einer Hyperglykämie her.

Eine Hyperglykämie kann aber ihrerseits auf verschiedene Weise zustande kommen. Sie kann also z. B. daher rühren, dass dem Körper von aussen mehr Zucker zugeführt wird, als er zu bewältigen vermag.

Die Fähigkeit des Tierkörpers, die verschiedenen Zuckerarten zu assimilieren, ist selbstverständlich keine unbegrenzte. Wenn man auf einmal eine so grosse Menge Zucker in den Darmkanal einführt, dass man die sogen. Assimilationsgrenze (vergl. Kap. 9 über die Resorption) überschreitet, so geht der im Überschuss resorbierte Zucker in den Harn über. Man bezeichnet diese Form von Glykosurie als alimentäre[2]) und sie rührt daher, dass auf einmal mehr Zucker in das Blut hineinlangt, als die Leber und die anderen Organe bewältigen können. Alimentäre Glykosurie.

Wie die Leber bei dieser gewissermassen physiologischen, alimentären Glukosurie all den ihr zugeführten Zucker nicht in Glykogen umzuwandeln vermag, so kann auch unter pathologischen Verhältnissen sogar bei einer mässigen,

[1]) C. BOCK u. F. A. HOFFMANN, Arch. f. (Anat. u.) Physiol. 1871; M. FISCHER, University of California publications Physiol. 1903 u. 1904 u. PFLÜGERS Arch. **106** u. **109**; F. P. UNDERHILL u. O. CLOSSON, Amer. Journ. of Physiol. **15** u. Journ. of biol. Chem. **4**.

[2]) Über die alimentäre Glykosurie vergl. man MORITZ, Arch. f. klin. Med. **46**, wo auch die frühere Literatur sich findet. B. ROSENBERG, Über das Vorkommen der alimentären Glykosurie etc., Inaug.-Dissert. Berlin 1897. VAN OONDT, Münch. med. Wochenschr. 1898; v. NOORDEN, Die Zuckerkrankheit. 3. Aufl. 1901.

von einem Gesunden leicht zu bewältigenden Kohlehydratzufuhr (von z. B. 100 g Glukose), eine Glykosurie dadurch zustande kommen, dass die Assimilationsgrenze herabgesetzt ist. Dies ist unter anderem der Fall bei verschiedenen Zerebralaffektionen und gewissen chronischen Vergiftungen. Zu dieser Form von Glykosurien würde auch nach einigen Forschern die leichtere Form von Diabetes, in welcher der Zucker nach möglichster Ausschaltung der Kohlehydrate aus dem Harne verschwindet, zu rechnen sein.

Alimentäre Glykosurie.

Eine Hyperglykämie, welche zu einer Glykosurie führt, kann auch dadurch zustande kommen, dass innerhalb des Tierkörpers eine übermässige oder plötzlich gesteigerte Zuckerbildung aus Glykogen oder anderen Stoffen stattfindet.

Zu dieser Gruppe von Glykosurien gehört, wie es scheint, die Adrenalinglykosurie, bei welcher man eine gesteigerte Mobilisierung der Kohlehydrate (des Glykogens) annimmt. Hierher rechnet man auch die Glykosurie nach dem sog. Bernardschen Zuckerstiche und anderen Verletzungen des Nervensystemes und ferner die Glykosurien nach Vergiftungen mit Kohlenoxyd, Äther, Chloroform, Curare, Strychnin, Morphin, Piperidin u. a. In welcher Weise diese Glykosurien zustande kommen, ist allerdings noch nicht aufgeklärt und die Verhältnisse werden dadurch kompliziert, dass wenigstens in vielen Fällen das Auftreten der Glykosurie mit einer ungenügenden Sauerstoffzufuhr zusammenhängt. Es haben auch Underhill für die Piperidin- und Penzoldt und Fleischer und Sauer[1]) für die Curareglykosurie gezeigt, dass man die Glykosurie (bei Vergiftung mit Piperidin auch die Hyperglykämie) durch Sauerstoffzufuhr verhindern kann. Macleod[2]) hat ferner gezeigt, dass Reizung des zentralen Stumpfes des durchschnittenen Vagus oder Reizung des Rückenmarkes nur bei gleichzeitiger Dyspnoe Glykosurie und Hyperglykämie erzeugt; bei hinreichender Sauerstoffzufuhr bleibt die Glykosurie aus. Dies widerspricht natürlich nicht der gewöhnlichen Annahme, dass bei dieser Gruppe von Glykosurien eine gesteigerte Zuckerbildung aus Glykogen vorkommt. Die von Bang, Ljungdahl und Bohm[3]) ausgeführten Untersuchungen, in welchen die Grösse der enzymatischen Glykogenumsetzung in der Leber bestimmt wurde, sprechen auch entschieden dafür, dass sowohl bei dem Zuckerstiche wie bei der Asphyxie, der Strychnin- und Morphinvergiftung ein gesteigerter Glykogenumsatz stattfindet.

Verschiedene Glykosurien.

Das Material der Zuckerbildung ist wohl also in vielen Fällen das Glykogen. Dass dies z. B. nach dem Zuckerstiche der Fall ist, geht daraus hervor, dass der genannte Eingriff keine Glykosurie hervorruft, wenn die Leber vorher in irgend einer Weise glykogenfrei gemacht worden ist. In anderen Fällen, wie bei der Vergiftung mit Kohlenoxyd, ist der Ursprung des Zuckers

Zuckerbildung.

[1]) F. P. Underhill, Journ. of biol. Chem. **1**; F. Penzoldt u. R. Fleischer, Virchows Arch. **87**; K. Sauer, Pflügers Arch. **49**, S. 425, 426.

[2]) J. J. R. Macleod, Amer. Journ. of Physiol. **19**, mit C. E. Briggs, Cleveland med. Journ. 1907.

[3]) Hofmeisters Beiträge **9** u. **10**.

weniger klar. In dem letztgenannten Falle hat man sogar eine Zuckerbildung aus Eiweiss angenommen, indem nämlich diese Glykosurie nur in dem Falle auftritt, dass dem vergifteten Tiere eine genügende Eiweissmenge zur Verfügung steht (STRAUB, ROSENSTEIN)[1]). Eiweisshunger bei gleichzeitiger reichlicher Kohlehydratzufuhr soll diese Glykosurie zum Schwinden bringen. Bei der durch zentrale Vagusreizung erzeugten Glykosurie, welche übrigens, wie oben bemerkt, nach MACLEOD nur bei ungenügender Sauerstoffzufuhr auftritt, soll nach BANG und Mitarbeitern[2]) die Hyperglykämie (beim Kaninchen) von einem gesteigerten Umsatz nicht des Leber- sondern des Muskelglykogens herrühren. Material der Zuckerbildung.

Eine Hyperglykämie und Glykosurie kann aber auch dadurch zustande kommen, dass die Fähigkeit des Tierkörpers den Zucker zu verbrennen oder zu verwerten, also auch in Glykogen umzusetzen, herabgesetzt ist. Auch unter diesen Verhältnissen muss der Zucker im Blute sich anhäufen können, und durch solche Vorgänge erklärt man allgemein die Entstehung der schweren Formen von Diabetes mellitus. Diabetes.

Wenn, wie man allgemein annimmt, dem Diabetiker in mehr oder weniger hohem Grade die Fähigkeit abgeht, den Zucker zu verbrennen, so kann dies jedenfalls nicht an einer verminderten Oxydationsenergie der Zellen liegen. SCHULTZEN, NENCKI und SIEBER hatten schon gezeigt, dass die Oxydationsprozesse im allgemeinen beim Diabetiker nicht darniederliegen, und dies ist neuerdings durch BAUMGARTEN[3]) weiter bestätigt worden. BAUMGARTEN hat nämlich in Versuchen mit mehreren Stoffen, welche durch ihre Aldehydnatur dem Zucker nahe stehen oder als Abbau- bezw. Oxydationsprodukte desselben aufzufassen sind, nämlich Glukuronsäure, d-Glukonsäure, d-Zuckersäure, Glukosamin, Schleimsäure u. a., gefunden, dass der Diabetiker diese Stoffe in demselben Masse wie ein Gesunder zersetzt oder verbrennt. Ausserdem ist zu bemerken, dass die zwei Zuckerarten Dextrose und Lävulose, welche beide etwa gleich leicht oxydiert werden, im Körper des Diabetikers verschieden sich verhalten. Die Lävulose wird nämlich nach KÜLZ und anderen Forschern im Gegensatz zu der Dextrose zum grossen Teil im Organismus verwertet, was jedoch wenigstens beim Menschen nicht immer oder nur in geringerem Grade der Fall ist, und bei Tieren mit Pankreasdiabetes (vergl. unten) kann sie nach MINKOWSKI[4]) sogar eine Glykogenablagerung in Oxydationen im Diabetes.

[1]) Bezüglich der oben besprochenen Glykosurien vergl. man ferner DOCK in PFLÜGERS Arch. **5**; BOCK u. HOFFMANN, Experimentalstudien über Diabetes, Berlin 1874; CL. BERNARD, Leçons sur le diabète, Deutsch von POSNER, Vorlesungen 15 u. 16; T. ARAKI, Zeitschr. f. physiol. Chem. **15**, S. 351 und folg.; STRAUB, Arch. f. exp. Path. u. Pharm. **38**; ROSENSTEIN ebenda **40**; PFLÜGER in seinem Archiv **96**.

[2]) J. BANG, M. LJUNGDAHL u. V. BOHM, HOFMEISTERS Beiträge **10**.

[3]) SCHULTZEN, Berl. klin. Wochenschr. 1872; NENCKI u. SIEBER, Journ. f. prakt. Chem. (N. F.) **26**, S. 35; BAUMGARTEN, Ein Beitrag zur Kenntnis des Diabetes mellitus. Habilit.-Schrift, Sonderabdr. aus Zeitschr. f. exp. Path. u. Therap. **2**, 1905.

[4]) KÜLZ, Beiträge zur Pathol. u. Therap. des Diabet. mellit. Marburg 1874; **1**; WEINTRAUD u. LAVES, Zeitschr. f. physiol. Chem. **19**; HAYCRAFT ebenda; MINKOWSKI, Arch. f. exp. Path. u. Pharm. **31**.

der Leber bewirken. Die Verbrennung von Eiweiss und Fett geschieht ferner wie bei Gesunden und das Fett wird zu Kohlensäure und Wasser verbrannt. Bei dem Diabetes ist es also die Fähigkeit der Zellen besonders den Traubenzucker zu verarbeiten, welche Not leidet, und es haben mehrere Forscher die Ursache hierzu darin gesucht, dass eine der Verbrennung vorangehende Spaltung der Glukose nicht zustande kommt.

Für eine Insuffizienz der Glukoseverbrennung beim Diabetes spricht auch das Verhalten des Respirationsquotienten, d. h. die Relation $\frac{CO_2}{O_2}$ in dieser Krankheit. Wie in einem folgenden Kapitel ausführlicher auseinandergesetzt werden soll, wird dieser Quotient grösser, in dem Masse grössere Kohlehydratmengen im Körper verbrannt werden, und er wird umgekehrt kleiner bei überwiegender Verbrennung von Eiweiss und Fett. Die Untersuchungen von Leo, Hanriot Weintraud und Laves u. a.[1]) haben nun gezeigt, dass in schweren Fällen von Diabetes der im nüchternen Zustande niedrige Quotient nicht, wie bei Gesunden, nach Genuss von Glukose ansteigt, was dagegen nach Verabreichung von der auch für viele Diabetiker verwertbaren Lävulose der Fall sein kann (Weintraud und Laves). Die Armut an Glykogen in den Organen und Geweben des Diabetikers spricht indessen dafür, dass vielleicht nicht die mangelhafte Verbrennung der Glukose, sondern vielmehr die Unfähigkeit des Körpers, die Glukose in Glykogen zu verwandeln oder überhaupt zu verwerten, das Wesentlichste ist.

Respirationsquotient und Diabetes.

Für das Verständnis der diabetischen Glykosurie ist die Beziehung des Pankreas zu derselben von der grössten Bedeutung.

Die Untersuchungen von Minkowski und v. Mering, Dominicis und später auch von vielen anderen Forschern[2]) haben gezeigt, dass man bei mehreren Tieren und besonders beim Hunde durch totale oder fast totale Pankreasexstirpation einen wahren Diabetes der schwersten Art hervorrufen kann. Wie beim Menschen in den schwersten Formen des Diabetes, so findet auch bei Hunden mit Pankreasdiabetes eine reichliche Zuckerausscheidung auch bei vollständigem Ausschluss der Kohlehydrate aus der Nahrung statt.

Pankreasdiabetes.

Der künstliche Pankreasdiabetes kann allerdings auch in anderer Beziehung das Bild des Diabetes beim Menschen zeigen, aber es bestehen auch wichtige Unterschiede zwischen beiden[3]). Auch für den Pankreasdiabetes scheint

[1]) Vergl. v. Noorden, Die Zuckerkrankheit. 3. Aufl. 1901.

[2]) Vergl. O. Minkowski, Untersuchungen über Diabetes mellitus nach Exstirpation des Pankreas, Leipzig 1893; v. Noorden, Die Zuckerkrankheit. Berlin 1901, wo man ein sehr reichhaltiges Literaturverzeichnis findet. Hinsichtlich des Diabetes vergl. man übrigens: Cl. Bernard, Leçons sur le diabète, Deutsch von Posner, und: Seegen, Die Zuckerbildung im Tierkörper. 2. Aufl. Berlin 1900; Pflüger, Das Glykogen, 2. Aufl. und besonders v. Noorden, Handb. d. Pathol. des Stoffwechsels. 2. Aufl. 1907, Bd. **2**. Kap. 1. Diabetes mellitus.

[3]) Vergl. W. Falta, Über den Eiweissumsatz beim Diabetes mellitus. Berl. klin. Wochenschr. 1908. Nr. 2, und Zeitschr. f. klin. Med. **66**.

man allgemein einen herabgesetzten Zuckerverbrauch, bezw. verminderte Zuckerverwertung anzunehmen, was jedoch eine gesteigerte Zuckerbildung nicht ausschliesst. Es gibt auch einige Forscher, welche diese Form von Diabetes wenigstens nicht ausschliesslich durch eine herabgesetzte Verbrennung des Zuckers, sondern durch eine krankhaft vermehrte Zuckerbildung erklären wollen. Pankreasdiabetes.

Dass die Leber in naher Beziehung zu dem Pankreasdiabetes steht, geht aus mehreren wichtigen Beobachtungen hervor. Pflüger hat auch gezeigt, dass besonders bei dem nach Sandmeyers Verfahren erzeugten Diabetes (partielle Exstirpation mit nachfolgendem Absterben der Drüsenreste in der Bauchhöhle, wobei die Tiere längere Zeit als nach der Totalexstirpation am Leben bleiben) die Leber nicht ihr Gewicht vermindert, trotzdem das Gesamtgewicht des Tieres stark abgenommen hat, während bei Inanition ohne Diabetes die Leber stärker als der übrige Körper an Gewicht abnimmt. Pflüger sieht hierin einen Beweis dafür, dass die Leber im Diabetes kräftig arbeitet und die wichtigste Bildungsstätte des diabetischen Zuckers darstellt. Leber und Pankreas.

Es scheint aber, als würde nicht nur die Leber sondern auch andere Organe in naher Beziehung zu dem Pankreasdiabetes stehen. Pflüger hat nämlich gefunden, dass beim Frosch die Totalexstirpation des Duodenums eine starke und anhaltende Glykosurie zur Folge hat, und ähnliches hat A. Herlitzka nach Vergiftung der Nervenzentra im Duodenum des Frosches mittelst Nikotin beobachtet. Nach Pflüger könnte man diese Glykosurie durch die Annahme erklären, dass die Pankreasdürse eine antidiabetische Wirkung besitzt, welche durch die Nervenzentra des Darmes beeinflusst wird. Diese Beziehung des Duodenums zu dem Pankrasdiabetes ist indessen nicht allgemein anerkannt worden, und für Warmblüter (wenigstens Hunde) ist das Vorkommen eines Duodenaldiabetes jedenfalls nicht bewiesen. Es hatten allerdings E. Reale nnd E. de Renzi nach Duodenalresektion bei Hunden Glykosurie beobachtet; aber andere haben dies nicht oder nur zum Teil bestätigen können. So beobachtete Pflüger bei genauer Wiederholung der Versuche von Reale und de Renzi entweder eine nur sehr schwache oder auch gar keine Glykosurie, und schon früher hatten Ehrmann, S. Rosenberg und in besonders überzeugender Weise O. Minkowski nach Totalexstirpation des Duodenums bei Hunden ein völlig negatives Resultat erhalten. Die positiven Resultate von Reale und de Renzi dürften, wie Pflüger[1]) annimmt, durch die infolge der Verwachsung der Darmschlingen unter sich und mit ihrer Nachbarschaft verursachten Störungen zu erklären sein. Die von Gaultier und von Zak nach Ätzung der Duodenalschleimhaut beobachtete Glukosurie gestattet keine bestimmten Schlüsse, indem eine Glykosurie auch durch Ätzung anderer Teile des Darmes erzeugt werden kann Duodenaldiabetes.

[1]) Pflüger in seinem Archive **118**, **119**, **122**, **124**; O. Minkowski, Arch. f. exp. Path. u. Pharm. **58**. In den nun zitierten Arbeiten findet man auch die übrige Literatur.

(Eichler und Silbergleit)[1]). Das Vorkommen einer Duodenalglykosurie beim Hunde hat man also bisher nicht beweisen können.

Dagegen scheint eine Beziehung des Pankreasdiabetes zu den Funktionen der Nebennieren zu bestehen. Das Adrenalin bewirkt, wie Blum als erster gezeigt hat, eine starke Glykosurie, die wie es scheint von einer reichlicheren „Mobilisierung der Kohlehydrate" einem gesteigerten Umsatz von Glykogen mit Hyperglykämie herrührt. Diese glykosurische Wirkung des Adrenalins konnte G. Zuelzer durch Injektion von Pankreasextrakt verhindern und diese Angabe ist von C. Frugoni durch Versuche mit Pankreassaft bestätigt worden. Weitere Beweise für die Beziehungen der Nebennieren zu dem Pankreas haben E. Eppinger, W. Falta und C. Rudinger[2]) geliefert. Nach den letztgenannten Forschern sollen bei dem Pankreasdiabetes bestimmte Beziehungen zwischen Pankreas, Nebennieren und Thyreoidea sich geltend machen. Zwischen Pankreas und Thyreoidea, wie zwischen Pankreas und Nebennieren sollen nach ihnen gegenseitige Hemmungen, zwischen Thyreoiea und Nebennieren dagegen gegenseitige befördernde Wirkungen bestehen. Bei pankreaslosen Hunden fällt die vom Pankreas ausgehende hemmende Wirkung auf die Thyreoidea weg, und hierdurch ist die beim Pankreasdiabetes beobachtete starke Steigerung des Eiweiss- Fett- (Mohr) und Salzstoffwechsels (Falta und Whitney[3]) zu erklären. Durch Wegfall der Pankreashemmung auf Nebennieren wird durch das Adrenalin die Mobilisierung der Kohlehydrate gesteigert, und hierin, wie in der herabgesetzten Zuckerverwertung ist die starke Zuckerausscheidung begründet. Die Beziehungen zwischen den drei obigen Drüsen werden von den genannten Autoren noch weiter auseinandergesetzt, auf diese interessanten, noch weiter zu prüfenden Fragen kann indessen hier nicht ausführlicher eingegangen werden. Dagegen ist hier noch zu erwähnen, dass nach Pick und Pineles[4]) die Schilddrüsenexstirpation bei jungen Ziegen, nicht aber bei Kaninchen, das Auftreten der Adrenalinglykosurie verhindert. Das negative Resultat bei Kaninchen hängt vielleicht damit zusammen, dass bei ihnen die äusseren Epithelkörperchen völlig unversehrt blieben. R. Hirsch hat nämlich an Hunden beobachtet, dass zwar die vollständige Thyreoidektomie, aber nicht die Entfernung der Hauptschilddrüsen allein alimentäre Glykosurie hervorruft.

Pankreas und Nebennieren.

Beziehungen zwischen Pankreas-Thyreoidea und Nebennieren.

Die Verhältnisse bei dem Pankreasdiabetes sind also gewiss recht kompliziert, und die Ursachen desselben sind noch sehr dunkel. Die meisten Forscher dürften jedoch wohl der Ansicht sein, dass es hierbei um den Wegfall eines

Pankreashormon.

[1]) R. Gaultier, Compt. rend. soc. biol. **64**; E. Zak, Wien. klin. Wochenschr. **21**; F. Eichler u. R. Silbergleit, Berlin. klin. Wochenschr. 1908.

[2]) C. Frugoni, Berlin. klin. Wochenschr. 1908; Eppinger, Falta u. Rudinger, Zeitschr. f. klin. Med. **66**, wo man auch Literatur über Adrenalindiabetes findet.

[3]) L. Mohr, Zeitschr. f. exp. Path. u. Therap. **4**; W. Falta u. J. L. Whitney, Hofmeisters Beiträge **11**.

[4]) E. Pick u. Fr. Pineles, Bioch. Zeitschr. **12**; R. Hirsch, Zeitschr. f. exp. Path. u. Therap. **5**.

oder mehrerer Stoffe sich handelt, welche man als Produkte der „inneren Sekretion" der Drüse (Hormone nach STARLING) betrachtet und welche in unbekannter Weise den Zuckerabbau oder Kohlehydratstoffwechsel regulieren.

Die Annahme einer inneren Sekretion basiert wesentlich auf den Untersuchungen von MINKOWSKI, HÉDON, LANCERAUX, THIROLOIX u. a.[1]) über die Wirkungen der subkutanen Transplantation der Drüse. Nach diesen Untersuchungen kann nämlich ein subkutan transplantiertes Drüsenstück die Funktion des Pankreas, dem Zuckerumsatze und der Zuckerausscheidung gegenüber, vollständig erfüllen, denn nach Enfernung des intraabdominalen Drüsenrestes werden die Tiere in diesem Falle nicht diabetisch. Wird aber das subkutan eingeheilte Pankreasstück nachträglich entfernt, so tritt die Zuckerausscheidung sofort mit grosser Intensität auf. Gegen die volle Beweiskraft dieser Versuche hat allerdings PFLÜGER wichtige Einwendungen erhoben, aber auf der anderen Seite haben in neuerer Zeit G. ZUELZER, M. DOHRN und A. MARXER[2]) durch eine wichtige Arbeit, wenn deren Resultate bestätigt werden, die Theorie der inneren Sekretion gestützt. Diese Forscher haben nämlich nicht nur weitere Beweise für den zwischen Nebennieren und Pankreas bestehenden Antagonismus geliefert, sondern sie haben auch aus dem Pankreas in nicht näher angegebener Weise ein Präparat dargestellt, welches sowohl bei Hunden wie bei Menschen eine Herabsetzung der Zucker- (und Azetonkörper-) Ausscheidung bei Diabetes und eine Besserung des Allgemeinzustandes bewirkte. Innere Sekretion.

Diese innere Sekretion des Pankreas hat man in neuerer Zeit in nahe Beziehung zu den sog. LANGERHANSschen Inseln bringen wollen; bisher ist man aber zu keinen entscheidenden Resultaten gelangt. Ebensowenig weiss man, welcher Art die hierbei gebildete, wirksame Substanz ist.

Die von LÉPINE nachgewiesene glykolytische Fähigkeit des Blutes glaubte man von einem, im Pankreas gebildeten, glykolytischen Enzym herleiten zu können, und man suchte die Ursache des Pankreasdiabetes in einem Wegfallen dieser Enzymwirkung infolge der Exstirpation der Drüse. Diese Glykolyse reicht aber, selbst wenn sie von dem Pankreas herrührte, offenbar nicht hin, um die Umsetzung der im Körper vorhandenen grossen Zuckermengen zu erklären, und für den Abbau des Zuckers hat man deshalb auch eine Glykolyse in den Organen und Geweben zu Hilfe genommen. Bezüglich dieser Glykolyse differieren indessen die Ansichten in einigen Punkten. Nach der einen Ansicht (SPITZER u. a.) soll bei der Glykolyse besondere Oxydasen wirksam sein, während nach einer anderen Ansicht (STOKLASA) die Glykolyse ein der Alkoholgärung analoger, durch besondere Gewebezymasen bedingter Vorgang sein soll. Glykolyse.

Nach einer gegenwärtig recht geläufigen Ansicht (vergl. Kap. 4) verläuft die Alkoholgärung in zwei Stadien. In dem ersten soll aus dem Zucker Milch-

[1]) Vergl. MINKOWSKI, Arch. f. exp. Path. u. Pharm. **31**; HÉDON, Diabète pancréatique. Travaux de Physiologie (Laboratorie de Montpellier 1898) und die Werke über Diabetes.

[2]) Deutsch. med. Wochenschr. 1908.

säure entstehen und in dem zweiten soll die letztere in Kohlensäure und Alkohol zerfallen. In ähnlicher Weise soll nun nach STOKLASA[1]) und seinen Mitarbeitern auch in den tierischen Geweben ein Zerfall des Zuckers durch analog wirkende Enzyme zustande kommen. Gegen diese Untersuchungen sind allerdings von mehreren Seiten Einwände erhoben worden, die wesentlich darauf hinausgehen, dass es in diesen Fällen nur um Wirkungen von Mikroorganismen sich gehandelt hat[2]). Nach der Ansicht des Verfassers sind indessen die Angaben von STOKLASA und seinen Mitarbeitern nicht widerlegt worden, und man kann nicht die Möglichkeit in Abrede stellen, dass auch in tierischen wie in pflanzlichen[3]) Geweben bei anaerober Atmung eine Alkoholgärung vorkommen kann. In der allerletzten Zeit hat auch VAHLEN[4]) im Pankreas Stoffe gefunden, welche katalytisch die Alkoholgärung des Zuckers durch Hefe beschleunigen.

Glykolyse durch Alkoholgärung.

Dass die Milchsäure eine Zwischenstufe bei dem Abbau des Zuckers im Tierkörper sein kann, ist durch mehrere, in einem folgenden Kapitel (11. Muskeln) bei Besprechung des Ursprunges der Milchsäure zu erwähnende Verhältnisse wahrscheinlich, und hierfür spricht auch folgende, in Beziehung zu der Diabetesfrage stehende Beobachtung von R. MANDEL und G. LUSK[5]). Diese Forscher beobachteten, dass die bei Hunden nach Phosphorvergiftung reichlich im Blut und Harne auftretende Milchsäure durch Hervorrufen von einem Phlorhizindiabetes aus diesen Flüssigkeiten verschwindet, und ferner, dass die Phosphorvergiftung bei phlorhizindiabetischen Hunden keine Milchsäurebildung bewirkt. Wenn es auch schwer sein dürfte, eine ganz befriedigende Deutung dieser Beobachtungen zu geben, so machen sie es jedoch sehr wahrscheinlich, dass durch die Ausscheidung des Zuckers im Phlorhizindiabetes eine Muttersubstanz der Milchsäure verloren geht.

Milchsäurebildung.

Über die Art und Weise, wie die sog. Glykolyse zustande kommt, ist man also nicht einig, und eine andere strittige Frage ist die, ob die Glykolyse durch ein einzelnes Organ oder erst durch ein Zusammenwirken von Organen zustande kommen kann. COHNHEIM hat gefunden, dass man aus einem Gemenge von Pankreas und Muskel eine zellenfreie Flüssigkeit gewinnen kann, welche Traubenzucker zerstört, während das Pankreas allein nicht und die Muskeln nur in geringerem Grade eine solche Wirkung entfalten. Das Pankreas enthält nach ihm kein glykolytisches Enzym, sondern eine andere kochbeständige, in Wasser und Alkohol lösliche Substanz, welche vielleicht nach Art eines Ambozeptors

Glykolyse, Pankreas und Muskeln.

[1]) HOFMEISTERS Beiträge **3**, Zentralbl. f. Physiol. **16**, **17**, **18**; Ber. d. d. chem. Gesellsch. **38**; ferner mit ČZERNÝ ebenda **36**; mit JELINEK, ŠIMAČEK und VITEK, PFLÜGERS Arch. **101**.

[2]) Vergl. die Arbeiten von O. COHNHEIM, Zeitschr. f. physiol. Chem. **39**, **42**, **43**; BATTELLI, Compt. Rend. **137**; PORTIER, Compt. rend. soc. biol. **57**.

[3]) Vergl. W. PALLADIN, Zeitschr. f. physiol. Chem. **55** u. **56**.

[4]) Zeitschr. f. physiol. Chem. **59**.

[5]) Amer. Journ. of Physiol. **16**.

ein in dem Muskelsafte vorhandenes, an und für sich unwirksames glykolytisches Proenzym aktivieren soll, während sie im Überschusse vorhanden die Glykolyse dagegen hemmt. Einer zum Teil ähnlichen Ansicht ist auch De Meyer[1]) mit dem Unterschiede jedoch, dass er den Ursprung der zu aktivierenden Substanz, des Proenzymes, in den Leukozyten sucht. Dieses Proenzym soll durch die innere Sekretion des Pankreas aktiviert werden. Glykolyse.

Die Angaben Cohnheims sind indessen noch nicht hinreichend bestätigt worden[2]). Einige Forscher sind zwar zu mehr oder weniger ähnlichen Resultaten gelangt, während andere dagegen seine Angaben gar nicht bestätigen konnten, und gegenwärtig ist unsere Kenntnis von der Wirkungsweise des Pankreas bei dem Zuckerstoffwechsel im Tierkörper sehr gering und unvollständig.

Woher stammt nun der beim Diabetes ausgeschiedene Zucker? Rührt er ausschliesslich von den Kohlehydraten der Nahrung, bezw. von dem Kohlenhydratvorrate des Körpers her, oder hat der letztere die Fähigkeit, Zucker aus anderem Material zu erzeugen? Es ist das Verdienst Lüthjes, diese letztgenannte Frage endgültig entschieden zu haben. Er hat nämlich an pankreasdiabetischen Hunden Versuche ausgeführt, in welchen bei kohlehydratfreier Eiweissnahrung so grosse Zuckermengen ausgeschieden wurden, dass sie unmöglich aus dem Vorrate des Körpers an Glykogen und anderen, kohlehydrathaltigen Substanzen hergeleitet werden konnten. Ähnliche Versuche hat später auch Pflüger[3]) mitgeteilt, und die Fähigkeit des Tierkörpers, Zucker aus nicht kohlehydrathaltigem Material zu erzeugen, ist nunmehr definitiv bewiesen. Neubildung von Zucker.

Wird nun dieser Zucker aus Eiweiss oder Fett oder aus beiden gebildet? Diese Frage ist fortwährend Gegenstand streitiger Ansichten. Es ist auch nicht möglich, dieselbe erschöpfend oder eingehend in einem Lehrbuche zu behandeln, und es können nur einige der wichtigeren Beobachtungen und Gesichtspunkte hier ganz kurz besprochen werden.

Die grösste Zuckermenge, welche theoretisch aus Eiweiss gebildet werden könnte, ist 8 g Zucker auf je 1 g Eiweissstickstoff, wenn man nämlich die Annahme macht, dass aller Eiweisskohlenstoff mit Ausnahme desjenigen, welcher zur Bildung von Ammoniumkarbonat notwendig ist, zur Zuckerbildung verwendet wird. Diese Zahl ist jedoch für den durchschnittlichen Kohlen- und Stickstoffgehalt des Eiweisses etwas zu hoch, und der Wert $D : N = 6{,}6$ dürfte mehr berechtigt sein[4]). Nun hat man wiederholt in den verschiedenen Formen Zucker aus Eiweiss.

[1]) Cohnheim, Zeitschr. f. physiol. Chem. **39**, **42**, **43** u. **47**; De Meyer, Arch. intern. de Physiol. **2**, zit. nach Bioch. Zentralbl. **3** und Zentralbl. f. Physiol. **20**.

[2]) Vergl. Stoklasa und Mitarbeiter, Zentralbl. f. Physiol. **17** und Ber. d. d. chem. Gesellsch. **36** u. **38**; Feinschmidt, Hofmeisters Beiträge **4**; Hirsch ebenda; Claus u. Embden ebenda **6**; Arnheim u. Rosenbaum, Zeitschr. f. physiol. Chem. **40**; Braunstein, Zeitschr. f. klin. Med. **51**.

[3]) Lüthje, Deutsch. Arch. f. klin. Med. **79** und Pflügers Arch. **106**; Pflüger ebenda **108**.

[4]) Vergl. Falta, Zeitschr. f. klin. Med. **65**, Heft 5 u. 6.

von Diabetes die tatsächliche Relation zwischen Dextrose und Stickstoff im Harne, d. h. den Quotienten D : N, bestimmt und man hat ihn für pankreaslose Hunde meistens gleich 2,8 und bei phlorhizinvergifteten hungernden oder mit Eiweiss gefütterten Hunden gleich 3,65 gefunden (Lusk). Er kann aber bedeutend schwanken. Er ist in einigen Fällen sowohl niedriger als 1 wie höher als 8 gefunden worden, und besonders in Fällen von menschlichem Diabetes hat man wiederholt hohe Werte erhalten. Aus diesem Quotienten hat man nun Schlüsse bezüglich sowohl der Menge des gebildeten Zuckers wie der Abstammung desselben gezogen; nach der Ansicht des Verfassers sind aber solche Schlüsse in vielen Fällen recht unsicher. Der mit dem Harne ausgeschiedene Zucker repräsentiert die Differenz zwischen der Gesamtmenge des im Körper produzierten und der Menge des in ihm verbrannten oder verwerteten Zuckers. Nur unter der Voraussetzung, dass der Körper keinen Zucker zerstören oder verwerten kann, ist der Harnzucker ein Mass der produzierten Zuckermenge; inwieweit diese Voraussetzung in den verschiedenen Diabetesformen zutrifft, ist aber schwer zu entscheiden. Mehrere Beobachtungen sprechen jedoch dafür, dass meistens ein in den verschiedenen Fällen von Diabetes wechselnder Teil des Zuckers verbrannt wird, und nur in besonderen Fällen könnte man also annähernd richtige Schlüsse ziehen. Wenn z. B. der Quotient in einem Falle besonders hoch wäre, könnte man, wenn keine Stickstoffretention stattgefunden hätte, bei kohlehydratfreier Nahrung und bei sonst einwandsfreien Beobachtungen auf eine Zuckerbildung aus Fett schliessen.

Zucker- und Stickstoffquotient im Harne.

Als einen wichtigen Beweis für eine Zuckerbildung aus Eiweiss hat man die Fähigkeit des letzteren, die Zuckerausscheidung zu vermehren, angeführt. In dieser Hinsicht sind besonders diejenigen Versuche von Interesse, in welchen man diabetische Tiere hungern lässt, bis der Harn arm an Zucker oder sogar zuckerfrei geworden ist, und dann durch Eiweissnahrung eine reichliche Zuckerausscheidung hervorruft. Will man in solchen Fällen nicht das Eiweiss, sondern das Fett als Material der Zuckerbildung ansehen, so muss man entweder eine zuckersparende Wirkung des Eiweisses oder eine durch dasselbe angeregte stärkere Zuckerbildung aus Fett annehmen.

Eiweiss und Zuckerausscheidung.

Eine Ersparung in der Weise, dass das Eiweiss an Stelle des Zuckers oxydiert wird und ihn hierdurch vor der Verbrennung schützen würde, ist selbstverständlich nur unter der Voraussetzung möglich, dass der Körper wenigstens einen Teil des Zuckers verbrennen kann, denn sonst gäbe es nichts zu sparen und vor der Verbrennung zu schützen. Die Annahme einer solchen indirekten Wirkung des Eiweisses dürfte jedoch schwer mit der gang und gäbe Ansicht von der Unfähigkeit oder stark herabgesetzten Fähigkeit des Körpers den Zucker im Diabetes zu verbrennen zu vereinbaren sein. Lüthje[1]) hat unter anderen Versuchen auch einen mitgeteilt, in welchem ein pankreasdiabetischer Hund, dessen Anfangsgewicht vor dem Hungern 18 kg war, bei 19tägigem Hungern

Zucker aus Eiweiss.

[1]) Deutsch. Arch. f. klin. Med. 79.

mit dem Harne unter den 6 letzten Hungertagen als Mittel 10,4 g Zucker ausschied. Durch ausschliessliche Eiweissnahrung konnte die Zuckerausscheidung pro Tag als Maximum bis zu 123,8 gesteigert werden und als Mittel betrug sie während der 10 Eiweisstage 97,5 g. Das Eiweiss hätte also als Mittel 87 g Zucker täglich vor der Verbrennung geschützt, was kaum wahrscheinlich ist; und wenn man dem diabetischen Tiere eine so bedeutende zuckerverbrennende Fähigkeit zuerkennt, wird der Quotient D : N als Mass der gebildeten Zuckermenge jedenfalls wertlos.

Eiweiss und Zuckerausscheidung.

Will man dagegen eine indirekte Wirkung des Eiweisses derart annehmen, dass das Eiweiss die Zuckerbildung aus Fett, vielleicht durch die gewiss höchst bedeutend gesteigerte Tätigkeit der Leber, angeregt hätte, so stösst man auf die grosse Schwierigkeit, dass das Eiweiss nach bekannten Gesetzen des Stoffwechsels regelmässig nicht den Fettumsatz steigert, sondern vermindert. Das Eiweiss verdrängt eine entsprechende Menge Fett aus dem Stoffwechsel, und wenn nur das Fett die Quelle des Zuckers wäre, hätte man also in diesen Fällen eher eine verminderte als eine gesteigerte Zuckerausscheidung zu erwarten. Jedenfalls lässt sich die obige Wirkung des Eiweisses auf die Zuckerausscheidung viel leichter durch die Annahme einer Zuckerbildung aus Eiweiss als aus Fett erklären.

Eiweiss und Zuckerausscheidung.

Als einen anderen, wichtigen Grund für die Annahme einer Zuckerbildung aus Eiweiss hat man die Wirkung der Monoaminosäuren auf den Kohlehydratstoffwechsel angeführt. Dass im Tierkörper Desamidierungen vorkommen, ist schon durch ältere Untersuchungen von Baumann und Blendermann bekannt. Weitere Beweise hierfür lieferten in neuerer Zeit Neuberg und Langstein durch Fütterungsversuche mit Alanin, wobei Milchsäure in reichlichen Mengen im Harne auftrat, und P. Mayer, welcher nach subkutaner Einfuhr von Diaminopropionsäure der Übergang von Glyzerinsäure in den Harn beobachtete. Endlich hat auch Lang[1]) gezeigt, dass verschiedene Organe bei antiseptischer Autolyse einer Desamidierung von Amiden und Aminosäuren fähig sind. Da aber aus Aminosäuren durch Desamidierung Oxyfettsäuren entstehen könnten, nach dem Schema $CH \cdot NH_2 + H_2O = CH(OH) + NH_3$, war es von Interesse, die Wirkung der Aminosäuren auf den Kohlehydratstoffwechsel zu prüfen. Mehrere der in dieser Absicht ausgeführten Untersuchungen, wie die von Langstein und Neuberg, R. Cohn und F. Kraus, machten allerdings eine Kohlehydratbildung unter dem Einflusse von Aminosäuren sehr wahrscheinlich; aber erst die Untersuchungen von Embden und Salomon und von Embden und Almagia haben unzweideutig gezeigt, dass beim pankreaslosen Tiere Aminosäuren eine Neubildung von Kohlehydrat bewirken können. Dasselbe hat Lusk[2]) bezüglich

Aminosäuren und Kohlehydratstoffwechsel.

[1]) Baumann, Zeitschr. f. physiol. Chem. **4**; Blendermann ebenda **6**; P. Mayer ebenda **42**; Neuberg u. Langstein, Arch. f. (Anat. u.) Physiol. 1903. Suppl.; Lang, Hofmeisters Beiträge **5**.

[2]) Langstein u. Neuberg l. c.; Cohn, Zeitschr. f. physiol. Chem. **28**; F. Kraus, Berlin. klin. Wochenschr. 1904; Embden u. Salomon, Hofmeisters Beiträge **5** u. **6**, mit Almagia ebenda **7**; Lusk, Amer. Journ. of Physiol. **22**.

der Glutaminsäure bei phlorhizinvergifteten Hunden bewiesen. Ob die Aminosäuren hierbei nur indirekt wirksam sind, oder ob sie das Material, aus welchem der Zucker gebildet wird, darstellen, ist noch eine offene Frage. Im allgemeinen betrachtet man eine Zuckerbildung aus Eiweiss, mit Aminosäuren als Zwischenglieder, als sehr wahrscheinlich.

Zuckerbildung aus Eiweiss.

Für eine Zuckerbildung aus Eiweiss sprechen ferner die Untersuchungen von Weinland[1]) über die Zuckerbildung im Puppenbrei von Calliphora. Dass der hierbei gebildete Zucker nicht von dem Fette stammte, konnte er nämlich zeigen, und als Material der Zuckerbildung blieb also hier, wie es scheint, nur das Eiweiss übrig.

Zucker aus Glyzerin.

Wenn es um eine Zuckerbildung aus Fett sich handelt, muss man zwischen den zwei Komponenten des Neutralfettes, dem Glyzerin und den Fettsäuren unterscheiden. Eine Zuckerbildung aus Glyzerin dürfte man auf Grund der Untersuchungen von Cremer und besonders von Lüthje[2]) als bewiesen ansehen können, und in dem folgenden handelt es sich also wesentlich um eine Zuckerbildung aus dem anderen Komponenten, den Fettsäuren.

Zucker aus Fett.

Eine Kohlehydratbildung aus Fett kommt unzweifelhaft im Pflanzenreiche vor, und da die chemischen Prozesse in der Tier- und Pflanzenwelt im Grunde dieselben sind, gewinnt die Möglichkeit einer Zuckerbildung aus Fett hierdurch an Wahrscheinlichkeit. Ein solcher Ursprung des Zuckers im Tierkörper wird auch von vielen Forschern, namentlich von Pflüger und mehreren französischen Autoren, unter denen Chauveau und Kaufmann[3]) zu nennen sind, angenommen.

Zuckerbildung aus Fett.

Wenn in einem Falle bei möglichst kohlehydratfreier Nahrung der Quotient D : N hoch, vor allem höher als 8 ist, wie auch wenn die ausgeschiedenen Zuckermengen so gross sind, dass sie nicht durch den berechneten Eiweiss- (und Kohlehydrat) Umsatz gedeckt werden können, hat man, wenn die Beobachtungen sonst einwandsfrei sind, eine Zuckerbildung aus Fett anzunehmen. Es sind nun mehrere solche Fälle von Diabetes bei Menschen (Rumpf, Rosenqvist, Mohr, v. Noorden, Allard, Falta und Mitarbeiter u. a.) und auch bei Tieren (Hartogh und Schumm) veröffentlicht worden[4]); man kann aber nicht allen diesen Versuchen volle Beweiskraft zuerkennen, wenn auch einige von ihnen die Zuckerbildung aus Fett höchst wahrscheinlich machen. Es gibt ferner mehrere Verhältnisse, welche dafür sprechen, dass im Phlorhizindiabetes nach Schwund

---

[1]) Zeitschr. f. Biol. **49** (N. F. **31**).

[2]) Cremer, Sitz.-Ber. d. Ges. f. Morph. u. Physiol. München 1902. Lüthje, Deutsch. Arch. f. klin. Med. **80**.

[3]) Kaufmann, Arch. de Physiol. (5) **8**, wo auch Chauveau zitiert ist.

[4]) Rumpf, Berl. klin. Wochenschr. 1899; Rosenqvist ebenda; Mohr ebenda 1901; v. Noorden, Die Zuckerkrankheit. 3. Aufl. Berlin 1901; Ed. Allard, Arch. f. exp. Path. u. Pharm. **57**; Falta und Mitarbeiter, Zeitschr. f. klin. Med. **66**; Hartogh u. Schumm, Arch. f. exp. Path. u. Pharm. **45**. Man vergl. auch die widersprechenden Arbeiten von O. Loewi, ebenda **47** und Lusk, Zeitschr. f. Biol. **42**.

des Leberglykogens die in die Leber hineingewanderten Fettmengen als Material der Zuckerbildung dienen (Pflüger); als bindende Beweise können sie jedoch nicht gelten.

Es gibt nämlich auf der anderen Seite auch mehrere Beobachtungen an Tieren und auch klinische Beobachtungen, welche gegen die Zuckerbildung aus Fett im Diabetes sprechen. Lusk hat an Hunden mit Phlorhizindiabetes gefunden, dass der Quotient D : N = 3,65 : 1 durch Zufuhr von Fett nicht geändert wird, und er hat neulich Versuche veröffentlicht[1]), welche zeigen, dass bei phlorhizindiabetischen Hunden starke Muskelarbeit, welche den Fettumsatz bedeutend steigert, den Quotienten nicht ändert. Es dürfte schwer sein, aus diesen Versuchen bestimmte Schlüsse zu ziehen, Lusk scheint aber eine Zuckerbildung aus Fett zu leugnen. Zuckerbildung und Fett.

Auch durch Bestimmung des Respirationsquotienten und durch Vergleichung desselben mit dem Quotienten D : N hat man die Frage von dem Material der Zuckerbildung zu lösen versucht. Die in dieser Hinsicht ausgeführten Berechnungen haben indessen zu nicht entscheidenden Resultaten geführt[2]). Da der Quotient D : N kein zuverlässiges Mass der gebildeten Zuckermenge ist, und da man die zu einer Zuckerbildung aus Eiweiss erforderliche Sauerstoffmenge gegenwärtig nicht sicher kennt, lässt sich nach der Ansicht des Verfassers mittelst des Respirationsquotienten eine Zuckerbildung aus Fett ebensowenig wie eine aus Eiweiss sicher beweisen. Respirationsquotient

Es gibt also keine exakten Beweise für eine Zuckerbildung aus Fett oder aus Eiweiss allein, man kann aber Wahrscheinlichkeitsbeweise für beides anführen. Es steht auch, wenigstens vom theoretischen Standpunkte, nichts der Annahme im Wege, dass der Körper die Fähigkeit besitzt, Zucker sowohl aus Eiweiss wie aus Fett zu produzieren, und eine solche Fähigkeit scheint nicht unwahrscheinlich zu sein. Für die Frage, ob das Eiweiss (durch intermediäre Zuckerbildung) ein direkter Glykogenbildner sei oder nicht, liefern aber, wie man aus dem Obigen ersieht, die Beobachtungen über Zuckerbildung oder Kohlehydratstoffwechsel im Diabetes keine entscheidenden Anhaltspunkte. Zuckerbildung.

Die Galle und die Gallenbereitung.

Durch das Anlegen von Gallenfisteln, eine Operation, welche zuerst von Schwann im Jahre 1844 ausgeführt wurde und welche in neuerer Zeit besonders von Dastre und Pawlow[3]) vervollkommnet worden ist, wird es möglich, die Absonderung der Galle zu studieren. Diese Absonderung geht kontinuierlich aber mit wechselnder Intensität vor sich. Sie findet unter einem sehr Gallenfisteln.

[1]) Amer. Journ. of Physiol. **22**.

[2]) Vergl. Magnus-Levy, Zeitschr. f. klin. Med. **56**; Pflüger in seinem Archiv **108**; L. Mohr, Zeitschr. f. exp. Path. u. Therap. **4**.

[3]) Schwann, Arch. f. (Anat. u.) Physiol. 1844; Dastre, Arch. de Physiol. (5) **2**; Pawlow, Ergebn. der Physiol. **1**, Abt. 1.

geringen Drucke statt, weshalb auch ein anscheinend sehr geringfügiges Hindernis für den Abfluss der Galle — ein Schleimpfropf in dem Ausführungsgange oder die Absonderung einer reichlichen Menge dickflüssiger Galle — eine Stagnation und Resorption der Galle durch die Lymphgefässe (Reorptionsikterus) herbeiführen kann.

Gallenabsonderung.

Die Menge der im Laufe von 24 Stunden abgesonderten Galle lässt sich nunmehr bei Hunden genau bestimmen. Diese Menge scheint bei verschiedenen Individuen ungemein schwankend zu sein, und als Grenzwerte hat man bisher 2,9—36,4 g Galle pro Kilo Tier und 24 Stunden beobachtet[1]).

Die Angaben über die Grösse der Gallenabsonderung beim Menschen sind spärlich und unsicher. Rakne fand (nach einer nicht einwurfsfreien Bestimmungsmethode) eine Absonderung von 14 g Galle, mit 0,44 g festen Stoffen pro Kilo und 24 Stunden. Noël-Paton, Mayo-Robson, Hammarsten, Pfaff und Balch und Brand[2]) haben Schwankungen von 514—1083 ccm pro 24 Stunden gefunden. Derartige Bestimmungen sind indessen von zweifelhaftem Wert, weil es aus der Zusammensetzung der aufgesammelten Galle in den meisten Fällen deutlich hervorgeht, dass es nicht um die Absonderung einer normalen Lebergalle sich gehandelt hat.

Grösse der Gallenabsonderung.

Die Grösse der Gallenabsonderung ist übrigens, was besonders Stadelmann[3]) hervorgehoben hat, selbst unter physiologischen Verhältnissen so grossen Schwankungen unterworfen, dass das Studium derjenigen Umstände, welche dieselbe beeinflussen, sehr schwer und unsicher wird. Hieraus erklären sich wohl auch die oft ganz widersprechenden Angaben verschiedener Forscher.

Beim Hungern nimmt die Absonderung ab. Nach Lukjanow und Albertoni[4]) sinkt hierbei die absolute Menge der festen Stoffe, während deren relative Menge ansteigt. Nach der Nahrungsaufnahme steigt die Absonderung wieder an. Hinsichtlich des Zeitpunktes nach der Nahrungsaufnahme, in welchem das Maximum der Absonderung auftritt, gehen die Angaben sehr auseinander. Nach einer genauen Durchsicht und Zusammenstellung aller vorhandenen Angaben ist Heidenhain[5]) indessen zu dem Schlusse gekommen, dass bei Hunden die Kurve der Absonderungsgeschwindigkeit zwei Maxima zeigt, das erste um die 3. bis 5., das zweite um die 13. bis 15. Stunde nach der Nahrungsaufnahme.

Wirkung der Nahrungsaufnahme.

---

[1]) Hinsichtlich der Grösse der Gallenabsonderung bei Tieren vergl. man: Heidenhain, Die Gallenabsonderung, in Hermanns Handb. der Physiol. **5**, und Stadelmann, Der Ikterus und seine verschiedenen Formen, Stuttgart 1891.

[2]) Ranke, Die Blutverteilung und der Tätigkeitswechsel der Organe, Leipzig 1871; Noel-Paton, Rep. Lab. Roy. Coll. Phys. Edinb. **3**; Mayo-Robson, Proc. Roy. Soc. **47**; Hammarsten, Nova Act. Reg. Soc. Scient. Upsal (3) **16**; Pfaff u. Balch, Journ. of exp. Medic. 1897; Brand, Pflügers Arch. **90**.

[3]) Stadelmann, Der Ikterus etc., Stuttgart 1891.

[4]) Lukjanow, Zeitschr. f. physiol. Chem. **16**; Albertoni, Recherches sur la sécrétion biliaire, Turin 1893.

[5]) Hermanns Handb. **5** und Stadelmann, Der Ikterus.

Nach Barbéra[1]) ist der Zeitpunkt, wo das Maximum auftritt, auch von der Art der Nahrung abhängig. Bei Kohlehydratnahrung fällt es in der 2. bis 3., nach Eiweissnahrung in der 3. bis 4. und bei Fettnahrung in der 5. bis 7. Stunde nach der Verfütterung.

Nach älteren Angaben ruft unter den verschiedenen Nährstoffen vor allem das Eiweiss eine vermehrte Gallenabsonderung hervor, während die Kohlehydrate die Absonderung herabsetzen oder jedenfalls viel weniger als das Eiweiss anregen sollen. Dies stimmt auch gut mit den neueren Beobachtungen von Barbéra[1]) überein. Hinsichtlich der Wirkung des Fettes sind die Angaben etwas divergierend. Während mehrere ältere Forscher keine Steigerung der Gallenabsonderung, sondern eher das Gegenteil nach Fütterung mit Fett beobachteten, hat Barbéra nach Fettfütterung eine unzweifelhafte Steigerung der Gallensekretion, die grösser als nach Kohlehydratfütterung ist, konstatieren können. Nach einigen Forschern (Rosenberg u. a.) soll das Olivenöl ein besonders starkes Cholagogum sein, eine Angabe, welche andere Forscher (Mandelstamm, Doyon und Dufourt)[2]) indessen nicht bestätigen konnten. Wirkung verschiedener Nahrungsstoffe.

Wie Barbéra gezeigt hat, besteht eine nahe Beziehung zwischen der Gallenabsonderung und der Menge des gebildeten Harnstoffes, indem eine Steigerung der ersteren mit einer Vermehrung des letzteren Hand in Hand geht. Die Galle ist dementsprechend nach ihm ein Produkt der Desassimilation, dessen Menge mit dem Grade, in welchem die Leber arbeitet, steigt und fällt.

Die Frage, ob es besondere medikamentöse Stoffe, sog. Cholagoga, gibt, die eine spezifisch anregende Wirkung auf die Gallenabsonderung ausüben, ist auch sehr verschieden beantwortet worden. Es haben nämlich mehrere, besonders ältere Beobachter eine vermehrte Gallenabsonderung nach dem Gebrauche von gewissen Arzneimitteln, wie Kalomel, Rhabarber, Jalappe, Terpentinöl, Olivenöl u. a. beobachtet, während andere, besonders neuere Forscher zu ganz entgegengesetzten Resultaten gelangt sind. Allem Anscheine nach rühren diese Widersprüche von den grossen Unregelmässigkeiten der normalen Sekretion her, die bei Versuchen mit Arzneimitteln leicht zu Täuschungen führen können. Cholagoga.

Dagegen kann wohl nunmehr die Angabe Schiffs, dass die vom Darmkanale aus resorbierte Galle eine Steigerung der Gallenausscheidung bewirkt und demgemäss als ein Cholagogum wirkt, als eine durch die Untersuchungen mehrerer Forscher[3]) sicher festgestellte Tatsache angesehen werden. Das Natrium-

[1]) Zentralbl. f. Physiol. **12** u. **16**.

[2]) Barbéra, Bull. della scienz. med. di Bologna (7) **5**; Malys Jahresb. **24** und Zentralbl. f. Physiol. **12** u. **16**; Rosenberg, Pflügers Arch. **46**; Mandelstamm, Über den Einfluss einiger Arzneimittel auf Sekretion und Zusammensetzung der Galle, Dissert. Dorpat 1890; Doyon u. Dufourt, Arch. de Physiol. (5) **9**. Hinsichtlich der Einwirkung verschiedener Nährstoffe auf die Gallenabsonderung vergl. man übrigens Heidenhain l. c., Stadelmann, Der Ikterus und Barbéra l. c.

[3]) Schiff, Pflügers Arch. **3**. Vergl. Stadelmann, Der Ikterus und die Dissertationen seiner Schüler, namentlich Winteler, Experimentelle Beiträge zur Frage des Kreislaufes der

salizylat dürfte vielleicht auch ein Cholagogum sein (Stadelmann, Doyon und Dufourt, Winogradow)[1]).

Säuren und Gallenabsonderung.

Säuren, und in erster Linie unter normalen Verhältnissen die Salzsäure, scheinen ein physiologischer Reiz für die Gallenabsonderung zu sein. Nach Falloise und Fleig wirken die Säuren auf das Duodenum und den obersten Teil des Jejunums, und die Wirkung kommt durch eine Sekretinbildung wie bei der Einwirkung von Säuren auf die Pankreassaftabsonderung zustande (vergl. Kap. 9). In analoger Weise soll nach Falloise[2]) das Chloralhydrat, in das Duodenum eingeführt, durch ein besonderes „Chloralsekretin" die Gallenabsonderung anregen.

Lebergalle und Blasengalle.

Die Galle ist ein Gemenge von dem Sekrete der Leberzellen und dem sog. Schleim, welcher von den Drüsen der Gallengänge und von der Schleimhaut der Gallenblase abgesondert wird. Das Sekret der Leber, welches regelmässig einen niedrigeren Gehalt an festen Stoffen als die Blasengalle hat, ist dünnflüssig und klar, während die in der Blase angesammelte Galle, infolge einer Resorption von Wasser und der Beimengung von „Schleim", mehr zähe und dickflüssig und durch Beimengung von Zellen, Pigmentkalk und dergleichen trübe wird. Das spez. Gewicht der Blasengalle schwankt bedeutend, beim Menschen zwischen 1,01 und 1,04. Die Reaktion ist alkalisch auf Lackmus. Die Farbe ist bei verschiedenen Tieren wechselnd, goldgelb, gelbbraun, olivenbraun, braungrün, grasgrün oder blaugrün. Die Menschengalle, wie man sie von Hingerichteten unmittelbar nach dem Tode erhält, ist gewöhnlich goldgelb oder gelb mit einem Stich ins Bräunliche. Es kommen jedoch auch Fälle vor, in welchen die frische Blasengalle des Menschen eine grüne Farbe hat. Die gewöhnliche Leichengalle hat eine wechselnde Farbe. Die Galle einiger Tiere hat einen eigentümlichen Geruch. So hat z. B. die Rindergalle, besonders beim Erwärmen, einen Geruch nach Moschus. Der Geschmack der Galle ist ebenfalls bei verschiedenen Tieren ein verschiedener. Die Menschen- und Rindergallen schmecken bitter mit einem süsslichen Nachgeschmack. Die Galle von Schweinen und Kaninchen hat einen intensiven, rein bitteren Geschmack. Beim Erhitzen zum Sieden gerinnt die Galle nicht. Die Rindergalle enthält nur Spuren von echtem Muzin, und ihre schleimige Beschaffenheit rührt nach Paijkull hauptsächlich von einem muzinähnlichen Nukleoalbumin her. Ähnlich verhalten sich auch die Gallen mehrerer, von Hammarsten untersuchten Tiere. In der Menschengalle hat Hammarsten[3]) dagegen echtes Muzin gefunden. Allem Anscheine nach stammt dieses Muzin aus den Gallengängen, denn einer-

Physikalische Eigenschaften der Galle.

Galle, Inaug.-Diss. Dorpat 1892 und Gertner, Experimentelle Beiträge zur Physiol. und Pathol. der Gallensekretion, Inaug.-Diss. Jurjew 1893. Ferner Stadelmann, Über den Kreislauf der Galle. Zeitschr. f. Biol. **34**.

[1]) Arch. f. (Anat. u.) Physiol. 1908. S. im übrigen Fussnote 2, S. 389.

[2]) Falloise, Bull. Acad. Roy. de Belg. 1903. Fleig ebenda 1903.

[3]) Paijkull, Zeitschr. f. physiol. Chem. **12**; Hammarsten, l. c. Nova Act. (3) **16** und Ergebn. der Physiol. **4**.

seits fand HAMMARSTEN es in der aus dem Ductus hepaticus ausfliessenden Galle und andererseits sondert die Gallenblasenschleimhaut nach WAHLGREN[1]) auch beim Menschen kein Muzin, sondern ein muzinähnliches Nukleoalbumin ab.

Als spezifische Bestandteile enthält die Galle: *Gallensäuren*, an Alkalien gebunden, und *Gallenfarbstoffe* und als andere Bestandteile wechselnde Mengen Lezithin und Phosphatide, Cholesterin, Seifen, Neutralfette, Harnstoff, Ätherschwefelsäure, Spuren von gepaarten Glukuronsäuren, Enzyme, Mineralstoffe, hauptsächlich Chloride und daneben Phosphate von Kalzium, Magnesium und Eisen. Spuren von Kupfer kommen auch vor. Gallenbestandteile.

Gallensaure Alkalien. Die bisher am besten studierten Gallensäuren können auf zwei Gruppen, die Glykochol- und die Taurocholsäuregruppe, verteilt werden. Wie HAMMARSTEN[2]) gefunden hat, kommt indessen bei Haifischen auch eine dritte Gruppe von Gallensäuren vor, die reich an Schwefel sind und wie die Ätherschwefelsäuren beim Sieden mit Salzsäure Schwefelsäure abspalten. Alle Glykocholsäuren sind stickstoffhaltig, aber schwefelfrei und können unter Wasseraufnahme in Glykokoll und eine stickstofffreie Säure, eine Cholalsäure, gespalten werden. Alle Taurocholsäuren enthalten Stickstoff und Schwefel und werden unter Wasseraufnahme in schwefelhaltiges Taurin und eine Cholalsäure gespalten. Dass es verschiedene Glykochol- und Taurocholsäuren gibt, liegt also daran, dass es mehrere Cholalsäuren gibt. Hauptgruppen von Gallensäuren.

Die bei Haifischen gefundene gepaarte Gallensäure, von HAMMARSTEN Scymnolschwefelsäure genannt, liefert als nächste Spaltungsprodukte Schwefelsäure und eine stickstofffreie Substanz, Scymnol ($C_{27}H_{46}O_5$), welche die für die Cholalsäure charakteristischen Farbenreaktionen gibt. Scymnolsäure.

Die verschiedenen Gallensäuren kommen in der Galle als Alkalisalze, und zwar, entgegen älteren Angaben, auch bei Seefischen (ZANETTI)[3]) überwiegend als Natriumverbindungen vor. In der Galle einiger Tiere findet sich fast nur Glykocholsäure, in der anderer nur Taurocholsäure und bei anderen Tieren ein Gemenge von beiden (vergl. unten).

Sämtliche gallensaure Alkalien sind löslich in Wasser und Alkohol, aber unlöslich in Äther. Ihre Lösung in Alkohol wird deshalb von Äther gefällt, und diese Fällung ist bei hinreichend vorsichtiger Arbeit für fast alle bisher untersuchte Gallen in Rosetten oder Ballen von feinen Nadeln oder 4—6seitigen Prismen kristallisiert erhalten worden (PLATTNERS kristallisierte Galle). Auch die frische Menschengalle kristallisiert leicht. Die Gallensäuren und deren Salze sind optisch aktiv und rechtsdrehend. Zu Neutralsalzen verhalten sich die Salze der verschiedenen Gallensären etwas verschieden. Die Alkalisalze der gewöhnlichsten, am besten studierten Gallensäuren aus Menschen-, Rind- und Hundegalle werden aber nach TENGSTRÖM[4]) von Ammonium- und Magnesiumsulfat Kristallisierte Galle.

[1]) MALYS Jahresb. **32**.

[2]) HAMMARSTEN, Zeitschr. f. Physiol. Chem. **24**.

[3]) Vergl. Chem. Zentralbl. 1903, Bd. I, S. 180.

[4]) Zeitschr. f. physiol. Chem. **41**.

Verhalten zu Neutralsalzen.

wie auch, in reinem Zustande, von Natriumnitrat und Chlornatrium (bis zur Sättigung eingetragen) gefällt. Kalium- und Natriumsulfat fällen sie dagegen nicht. Aus der Galle direkt können die gallensauren Alkalien infolge der Anwesenheit von fällungshemmenden Stoffen, unter anderen Ölseife, nicht direkt mit NaCl ausgesalzen werden.

Fluoreszensprobe.

Von konzentrierter Schwefelsäure werden die Gallensäuren bei Zimmertemperatur zu einer rotgelben, prachtvoll in grün fluoreszierenden Flüssigkeit gelöst. Hierbei findet nach Pregl eine Oxydation unter Reduktion der Schwefelsäure zu Schwefeldioxyd statt. Die fluoreszierende Substanz hat Pregl[1]) Dehydrocholon genannt (vergl. unten). Bei vorsichtigem Erwärmen mit konzentrierter Schwefelsäure und ein wenig Rohrzucker geben die Gallensäuren eine prachtvoll kirschrote oder rotviolette Flüssigkeit. Auf diesem Verhalten gründet sich die Pettenkoferˢche Reaktion auf Gallensäuren.

Die Pettenkofersche Gallensäureprobe.

Die Pettenkofersche Gallensäureprobe führt man in folgender Weise aus. In einer kleinen Porzellanschale löst man eine ganz kleine Menge Galle in Substanz direkt in wenig konzentrierter Schwefelsäure und erwärmt, oder man mischt ein wenig der gallensäurehaltigen Flüssigkeit mit konzentrierter Schwefelsäure unter besonderem Achtgeben darauf, dass in beiden Fällen die Temperatur nicht höher als $+ 60—70^0$ C steigt. Dann setzt man unter Umrühren vorsichtig mit einem Glasstabe eine 10%ige Rohrzuckerlösung tropfenweise zu. Bei Gegenwart von Galle erhält man nun eine prachtvoll rote Flüssigkeit, deren Farbe bei Zimmertemperatur nicht verschwindet, sondern gewöhnlich im Laufe eines Tages mehr blau-violett wird. Die rote Flüssigkeit zeigt in dem Spektrum zwei Absorptionsstreifen, den einen bei F und den anderen zwischen D und E, neben E.

Diese ausserordentlich empfindliche Reaktion missglückt jedoch, wenn man zu stark erwärmt oder eine nicht passende Menge — besonders zu viel — Zucker zusetzt. In dem letztgenannten Falle verkohlt der Zucker leicht und die Probe wird missfarbig, braun oder schwarzbraun. Wenn die Schwefelsäure schweflige Säure oder die niedrigen Oxydationsstufen des Stickstoffes enthält, missglückt die Reaktion leicht. Mehrere andere Stoffe als die Gallensäuren, wie Eiweiss, Ölsäure, Phosphatide, Amylalkohol, Morphin u. a., können eine ähnliche Reaktion geben, und man darf daher in zweifelhaften Fällen die spektroskopische Untersuchung der roten Lösung nicht unterlassen.

Die Reaktion mit Furfurol.

Zu der Pettenkoferschen Gallensäureprobe kann statt des Zuckers Furfurol benutzt werden (Mylius). Nach Mylius und v. Udranszky[2]) wendet man am besten eine Furfurollösung von 1 p. m. an. Man löst die Galle in Alkohol, welcher jedoch erst mit Tierkohle von Verunreinigungen befreit werden muss. Zu je 1 ccm der alkoholischen Gallenlösung in einem Reagenzgläschen setzt man 1 Tropfen Furfurollösung und 1 ccm konzentrierter Schwefelsäure und kühlt dann, wenn nötig, ab, damit die Probe sich nicht zu sehr erwärme. In dieser Weise ausgeführt, soll die Reaktion noch $^1/_{20}—^1/_{30}$ mg Cholsäure anzeigen (v. Udránszky). Auch andere Modifikationen der Pettenkoferschen Probe sind vorgeschlagen worden.

---

[1]) Zeitschr. f. physiol. Chem. **45**.

[2]) Mylius, Zeitschr. f. physiol. Chem. **11**; Udranszky ebenda **12**.

Die Annahme, dass die PETTENKOFERsche Reaktion auf der Entstehung von Furfurol aus dem Rohrzucker beruht, ist nicht hinreichend begründet, und nach einigen Forschern wie BARDACHZI und VILLE[1]) soll das Spektrum bei Anwendung von Furfurol etwas abweichend sein.

Glykocholsäure. Die Zusammensetzung der in der Menschen- und Rindergalle vorkommenden, am meisten studierten Glykocholsäure wird durch die Formel $C_{26}H_{43}NO_6$ ausgedrückt. In der Galle der Fleischfresser fehlt die Glykocholsäure ganz oder fast ganz. Beim Sieden mit Säuren oder Alkalien wird die Glykocholsäure, der Hippursäure analog, in Cholsäure und Glykokoll zerlegt. Glykocholsäure.

Durch Einwirkung von Hydrazinhydrat auf Cholsäureäthylester haben BONDI und MÜLLER[2]) erst Cholsäurehydrazid, dann durch Einwirkung von salpetriger Säure aus ihm Cholsäureazid, $C_{23}H_{39}O_3CO \cdot N_3$, und endlich aus dem letzteren in alkalischer Lösung mit Glykokoll unter Abspaltung von Stickstoffalkali Glykocholsäure synthetisch dargestellt. Glykocholsäure-synthese

Die Glykocholsäure kristallisiert in feinen, farblosen Nadeln oder Prismen. Sie löst sich schwer in Wasser (in etwa 300 Teilen kalten und 120 Teilen siedenden Wassers) und wird daher leicht durch Zusatz von einer verdünnten Mineralsäure zu der Lösung des Alkalisalzes in Wasser ausgefällt. Nach BONDI[3]) ist sie eine ziemlich starke Säure, etwa von der Stärke der Milchsäure, aber viel stärker als die Essigsäure. Die letztgenannte Säure fällt aber ebenfalls die Glykocholsäure aus der Lösung ihres Alkalisalzes in Wasser. Die Glykocholsäure löst sich leicht in starkem Alkohol, aber schwer in Äther. Die Lösungen haben einen bitteren, gleichzeitig süsslichen Geschmack. Der Schmelzpunkt wechselt zwischen 132—152° je nach der verschiedenen Darstellungsmethode. Für die aus Wasser kristallisierte Säure fand EMICH[4]) den Schmelzpunkt 132—134°. Ihre Salze mit Alkalien und alkalischen Erden sind in Wasser löslich. Eigenschaften und Verhalten.

Die Lösung der Alkalisalze in Wasser kann durch NaCl, nicht aber durch KCl, ausgesalzen werden. Die Salze der schweren Metalle sind meistens unlöslich oder schwer löslich in Wasser. Die Lösung des Alkalisalzes in Wasser wird von Bleizucker, Kupferoxyd- und Ferrisalzen und Silbernitrat gefällt.

Glykocholeinsäure ist eine zweite, zuerst von WAHLGREN[5]) aus Rindergalle isolierte Glykocholsäure von der Formel $C_{26}H_{43}NO_5$ oder $C_{27}H_{45}NO_5$. Diese Säure, welche bei hydrolytischer Spaltung Glykokoll und Choleinsäure liefert, ist ausser in der Rindergalle auch in Menschengalle und in der Galle des Moschusochsen nachgewiesen worden (HAMMARSTEN)[6]). Glykocholeinsäure.

---

[1]) FR. BARDACHZI, Zeitschr. f. physiol. Chem. **48**; J. VILLE, zitiert nach chem. Zentralbl. 1907, **2**, S. 1712.

[2]) Zeitschr. f. physiol. Chem. **47**.

[3]) Zeitschr. f. physiol. Chem. **53**.

[4]) Monatsh. f. Chem. **3**.

[5]) Zeitschr. f. physiol. Chem. **36**.

[6]) Zeitschr. f. physiol. Chem. **43**.

Die Glykocholeinsäure kann wie die Glykocholsäure in Büscheln von feinen Nadeln kristallisieren, wird aber oft in kürzeren dicken Prismen erhalten. Sie ist viel schwerlöslicher in Wasser, auch in siedendem, als die Glykocholsäure und schmilzt bei 175—176° C. Die Alkalisalze sind löslich in Wasser, haben einen fast rein bitteren Geschmack und werden von Neutralsalzen (NaCl) leichter als die Glykocholate gefällt. Die Lösungen der Alkalisalze werden nicht nur von Salzen der schweren Metalle sondern auch von Baryum-, Kalzium- und Magnesiumsalzen gefällt.

Eigenschaften.

Das Prinzip der Reindarstellung der Glykocholsäuren besteht darin, dass man eine 2—3prozentige Lösung der schleimfreien Galle, wenn sie reich an Glykocholsäure ist (sog. HÜFNER-Galle[1]) mit Äther und darauf mit 2% Salzsäure versetzt. Wird die Galle nicht direkt von Salzsäure gefällt (relativ glykocholsäurearme Galle), so fällt man erst mit Eisenchlorid- oder (am besten) Bleizuckerlösung die Hauptmasse der Glykocholsäure aus, zersetzt den Niederschlag mit Sodalösung und versetzt die 2prozentige Lösung wie oben mit Äther und Salzsäure. Die auskristallisierte, gewaschene Masse wird mit Wasser ausgekocht und die beim Erkalten auskristallisierte Glykocholsäure aus heissem Wasser oder aus Alkohol durch Zusatz von Wasser umkristallisiert. Die nach dem Auskochen mit Wasser zurückgebliebenen Reste (Paraglykocholsäure und Glykocholeinsäure) werden in Baryumsalze übergeführt und nach einem umständlichen Verfahren (vergl. WAHLGREN) auf Glykocholeinsäure verarbeitet. Bezüglich der Darstellung beider Säuren wird im übrigen auf grössere Werke hingewiesen.

Darstellung der Glykocholsäuren.

Hyoglykocholsäure, $C_{27}H_{43}NO_5$, hat man die kristallisierende Glykocholsäure der Schweinegalle genannt. Sie ist sehr schwerlöslich in Wasser. Die Alkalisalze, deren Lösungen einen intensiv bitteren Geschmack ohne süsslichen Nebengeschmack haben, werden von $CaCl_2$, $BaCl_2$ und $MgCl_2$ gefällt und können von Na_2SO_4, in hinreichender Menge zugesetzt, wie eine Seife ausgesalzen werden. Durch Ausfällung mit NaCl in solcher Menge, dass der Niederschlag beim Erwärmen sich wieder löst, kann man beim Erkalten das Alkalisalz in makroskopischen Kristallen erhalten (HAMMARSTEN)[2]. Neben dieser Säure kommt in der Schweinegalle noch eine zweite sehr ähnliche Glykocholsäure vor (JOLIN)[3].

Das **Glykocholat** in der Galle der Nager wird auch von den obengenannten Erdsalzen gefällt, kann aber, wie das entsprechende Salz der Menschen- oder Rindergalle, durch Sättigung mit einem Neutralsalz nicht direkt aus der Galle ausgeschieden werden. **Guanogallensäure** ist eine der Glykocholsäuregruppe vielleicht angehörige, in Peruguano gefundene, nicht näher untersuchte Säure.

Taurocholsäure. Die in der Galle von Menschen, Fleischfressern, Rindern und einigen anderen Pflanzenfressern, wie Schafen und Ziegen, vorkommende Taurocholsäure hat die Zusammensetzung $C_{26}H_{45}NSO_7$. Beim Sieden mit Säuren und Alkalien spaltet sie sich in Cholsäure und Taurin. Die Taurocholsäure ist von BONDI und MÜLLER nach demselben Prinzipe wie die Glykocholsäure synthetisch dargestellt worden.

Taurocholsäure.

Die Taurocholsäure kann nach dem von HAMMARSTEN[4] angegebenen Verfahren leicht in Gruppen von feinen Nadeln oder bei langsamer Kristallisation in schönen Prismen erhalten werden. Die Kristalle sind luftbeständig, zersetzen sich aber bei über 100° C. Sie sind löslich in Alkohol, aber un-

[1]) G. HÜFNER, Journ. f. prakt. Chem. (N. F.) **10**, **19** u. **25**.

[2]) Nicht veröffentlichte Untersuchung.

[3]) Zeitschr. f. physiol. Chem. **12** u. **13**.

[4]) Zeitschr. f. physiol. Chem. **43**.

löslich in Äther, Benzol und Azeton. In Wasser ist die Säure sehr leicht löslich und die Lösung hat einen überwiegend süssen, nur wenig bitteren Geschmack. Die Säure kann ihrerseits auch die schwer lösliche Glykocholsäure in Lösung halten. Dies ist der Grund, warum ein Gemenge von Glykocholat mit einer genügenden Menge von Taurocholat, wie es oft in der Rindergalle vorkommt, nicht von einer verdünnten Sänre gefällt wird. Die Salze der Taurocholsäure sind im allgemeinen leicht löslich in Wasser und die Lösungen der Alkalisalze werden nicht von Kupfersulfat, Silbernitrat oder Bleizucker gefällt. Bleiessig erzeugt dagegen einen in siedendem Alkohol löslichen Niederschlag. Das Alkalisalz wird aus wässeriger Lösung nicht nur von denselben Neutralsalzen wie das Glykocholat, sondern ausserdem auch von Chlorkalium, Natrium- und Kaliumazetat gefällt. Eigenschaften und Verhalten.

Taurocholeinsäure ist eine zweite, von HAMMARSTEN in der Hundegalle nachgewiesene und von GULLBRING[1]) aus Rindergalle isolierte Taurocholsäure von der Formel $C_{26}H_{45}NSO_6$ oder $C_{27}H_{47}NSO_6$. Die Säure ist bisher nur amorph erhalten worden. Sie ist leicht löslich in Wasser mit widrig bitterem Geschmack. Sie ist auch leicht löslich in Alkohol, aber unlöslich in Äther, Azeton, Chloroform und Benzol. Das in Wasser lösliche Alkalisalz kann durch NaCl als eine honigähnliche Masse ausgesalzen werden. Die Lösung des Salzes wird von Eisenchlorid gefällt. Die Spaltungsprodukte sind Taurin und Choleinsäure. Taurocholeinsäure.

Die Darstellung der Taurocholsäuren geschieht am einfachsten aus einer glykocholsäurefreien oder an dieser Säure sehr armen Galle, wie Fisch- oder Hundegalle, am einfachsten aus der letzteren. Die Wasserlösung der schleimfreien Galle wird mit Eisenchlorid möglichst vollständig gefällt. Dieser Niederschlag wird auf Taurocholeinsäure und das Filtrat auf Taurocholsäure verarbeitet. Aus dem Filtrate wird erst das Eisen mit Na_2CO_3 entfernt und dann wird das schwach alkalische Filtrat mit NaCl gesättigt. Es scheidet sich hierbei das Taurocholat aus, welches, nach weiterer Reinigung, mit salzsäurehaltigem Alkohol zerlegt wird. Die Taurocholsäure wird aus dem alkoholischen Filtrate mit Äther gefällt und aus wasserhaltigem Alkohol durch Ätherzusatz umkristallisiert. Zur Darstellung der Taurocholeinsäure wird die obige Eisenfällung mit Soda behandelt, das Alkalisalz der Taurocholeinsäure mit salzsäurehaltigem Alkohol zerlegt, die Säure aus der alkoholischen Lösung mit Äther gefällt und die Fällung aus Alkohol mit Äther wiederholt. Darstellung der Taurocholsäuren.

Chenotaurocholsäure hat man eine in der Gänsegalle als die wesentlichste Gallensäure derselben vorkommende Säure von der Formel $C_{29}H_{49}NSO_6$ genannt. Diese, wenig studierte Säure ist amorph, löslich in Wasser und Alkohol.

Die Taurocholsäuren sind zum Unterschied von den Glykocholsäuren im allgemeinen leicht löslich in Wasser. In der Galle des Walrosses kommt indessen eine verhältnismässig schwerlösliche, leicht kristallisierende Taurocholsäure vor, die wie eine Glykocholsäure aus der Lösung des Alkalisalzes in Wasser durch Zusatz einer Mineralsäure ausgefällt werden kann (HAMMARSTEN)[2]). Taurocholsäuren.

[1]) HAMMARSTEN, Zeitschr. f. physiol. Chem. **43**; GULLBRING ebenda **45**.

[2]) Nicht veröffentlichte Untersuchung.

Wie oben mehrmals gesagt worden, spalten sich die zwei Gallensäuren beim Sieden mit Säuren oder Alkalien in stickstofffreie Cholalsäuren und Glykokoll, bezw. Taurin. Unter den verschiedenen Cholalsäuren ist die am eingehendsten untersuchte die folgende.

Cholsäure.

Cholsäure. Die gewöhnliche, als Zersetzungsprodukt der Menschen- und Rindergalle erhaltene Cholalsäure, welche in dem Darminhalte regelmässig und bisweilen auch im Harne bei Ikterus vorkommt, hat nach STRECKER und den meisten neueren Forschern die Zusammensetzung $C_{24}H_{40}O_5 = C_{20}H_{31}\begin{cases}CH\ .\ (OH)\\(CH_2\ .\ OH)_2\\COOH\end{cases}$

Wie MYLIUS[1]) gezeigt hat, ist die Cholsäure eine einbasische Alkoholsäure mit einer sekundären und zwei primären Alkoholgruppen. Durch Darstellung des Cholamins, $C_{23}H_{39}O_3\ .\ NH_2$ aus dem oben (S. 393) erwähnten Cholsäureazids, mit Cholsäureurethan als Zwischenstufe, hat CURTIUS[2]) gezeigt, dass die Karboxylgruppe nicht unmittelbar mit der Gruppe CH(OH) verbunden, sondern an den Hauptkern ohne benachbarte sekundäre Alkoholgruppe gebunden ist. Bei Oxydation der Cholsäure wird zuerst Dehydrocholsäure (HAMMARSTEN), $C_{24}H_{34}O_5$, gebildet. Bei weiterer Oxydation entsteht Biliansäure (CLEVE), $C_{24}H_{34}O_8$, oder richtiger, nach LATSCHINOFF, LASSAR-COHN und PREGL ein Gemenge von Bilian- und der von LATSCHINOFF entdeckten Isobiliansäure.

Derivate der Cholsäure.

Bei der Oxydation der Biliansäure entsteht darauf Ciliansäure (LASSAR-COHN), deren Formel nach PREGL[3]) $C_{20}H_{28}O_8$ ist. Durch Reduktion (bei der Fäulnis) soll nach MYLIUS aus der Cholsäure die Desoxycholsäure, $C_{24}N_{40}O_4$, entstehen können.

Als Produkt einer weitgehenden Oxydation hat man auch die noch nicht näher studierte Cholesterinsäure erhalten, wogegen die Behauptung SÉNKOWSKIS, dass als Oxydationsprodukt auch Phtalsäure entsteht, als unrichtig sich erwiesen hat (BULNHEIM, PREGL)[4]). Durch

Derivate.

Reduktion mit Jodwasserstoff und rotem Phosphor erhielt PREGL ein Produkt, welches er als eine Monokarbonsäure von der Formel $C_{20}H_{31}\begin{cases}CH_2\\(CH_3)_2\\OOOH\end{cases}$ betrachtet. SÉNKOWSKI[5]) hat durch Reduktion des Anhydrid einer Säure von der Formel $C_{24}H_{40}O_2$, die er Cholylsäure nennt, erhalten.

Wie oben erwähnt erhielt PREGL[6]) durch Einwirkung von konzentrierter Schwefelsäure eine von ihm Dehydrocholon genannte, fluoreszierende Substanz, die unter Austritt von Wasserstoff durch Oxydation entsteht. Die wahrschein-

---

[1]) Die Untersuchungen von STRECKER über die Gallensäuren finden sich in Annal. d. Chem. u. Pharm. **65**, **67** u. **70**; MYLIUS, Ber. d. d. Chem. Gesellsch. **19**.

[2]) Ebenda **39**.

[3]) HAMMARSTEN, ebenda **14**; CLEVE, Bull. soc. chim. **35**; LATSCHINOFF, Ber. d. d. chem. Gesellsch. **15**; LASSAR-COHN, ebenda **32**; PREGL, Wien. Sitz.-Ber. Bd. **111**. Math. Naturw. Kl. 1902.

[4]) SÉNKOWSKI, Monatsh. f. Chem. **17**; BULNHEIM, Zeitschr. f. physiol. Chem. **25**, wo man auch die Literatur über Cholesterinsäure findet.

[5]) MYLIUS l. c.; PREGL, PFLÜGERS Arch. **71**; SÉNKOWSKI, Monatsh. f. Chem. **19**.

[6]) Zeitschr. f. physiol. Chem. **45**.

liche Formel dürfte $C_{24}H_{38}O$ sein. Das Dehydrocholon wird durch Salpetersäure nitriert, die Cholsäure dagegen nicht. Aus diesen Verhältnissen, wie auch aus den Bestimmungen der Molekularrefraktion und -dispersion der beiden Stoffe findet Pregl es wahrscheinlich, dass die Cholsäure den hydrierten karbozyklischen Verbindungen angehört. Diese Ansicht erhielt eine weitere Stütze durch Panzer[1]), welcher aus einem Cholsäurederivat, der Cholekampfersäure (Latschinoff), durch Destillation mit Natronkalk einen mit dem Benzol homologen Kohlenwasserstoff von der Formel $C_{11}H_{16}$ erhielt, dessen Entstehung aus einem hydroaromatischen Ringe unter Abspaltung von Wasserstoff und Auftreten der Doppelbindung man sich vorzustellen hat.

Hydroaromatischer Kern der Cholsäure.

Die Cholsäure kristallisiert teils mit 1 Molekül Wasser in rhombischen Tafeln oder Prismen und teils in grossen rhombischen Tetraedern oder Oktaedern mit 1 Mol. Kristallalkohol (Mylius). Diese Kristalle werden an der Luft bald undurchsichtig, porzellanweiss. Sie lösen sich sehr schwer in Wasser (in 4000 Teilen kaltem und 750 Teilen kochendem), ziemlich leicht in Alkohol, aber sehr schwer in Äther. Die amorphe Cholsäure ist weniger schwerlöslich. Die Lösungen haben einen süsslich-bitteren Geschmack. Die Kristalle verlieren den Kristallalkohol erst bei langdauerndem Erhitzen auf 100—120° C. Die wasser- und alkoholfreie Säure schmilzt nach den meisten Angaben bei etwa 195° C Nach Bondi und Müller liegt dagegen der Schmelzpunkt der ganz reinen Säure bei 198° C. Mit Jod geht sie eine charakteristische blaue Verbindung ein (Mylius). Wird feingepulverte Cholsäure in Salzsäure von 25 p. c. bei Zimmertemperatur eingetragen, so tritt allmählich eine schöne Violett-Blaufärbung auf, die lange stehen bleibt und erst allmählich in Grün und Gelb übergeht. Die blaue Lösung zeigt ein Absorptionsband um die D-Linie herum (Hammarsten).

Kristallisierte Cholsäure.

Die Alkalisalze sind leicht löslich in Wasser, können aber von konzentrierten Alkalilaugen oder Alkalikarbonatlösungen wie eine ölige, beim Erkalten kristallinisch erstarrende Masse ausgeschieden werden. In Alkohol sind die Alkalisalze weniger leicht löslich und bei Verdunsten der Lösung können sie kristallisieren. Die spez. Drehung des Natriumsalzes[2]) ist: $(\alpha)\ D = +30{,}61^0$ (konz = 2,29 p. c.) bis 27,46° (konz. = 7,59 p. c.). Die Lösung der Alkalisalze in Wasser wird, wenn sie nicht zu verdünnt ist, von Bleizucker und von Chlorbaryum sogleich oder nach einiger Zeit gefällt. Das Baryumsalz kristallisiert in feinen, seideglänzenden Nadeln; es ist ziemlich schwer löslich in kaltem, etwas leichter löslich in warmem Wasser. In warmem Alkohol ist das Baryumsalz, wie auch das in Wasser unlösliche Bleisalz, löslich.

Salze der Cholsäure.

Choleinsäure ($C_{25}H_{42}O_4$) hat Latschinoff eine andere Cholalsäure — von der Formel $C_{24}H_{40}O_4$ nach Lassar-Cohn[3]) — genannt. Diese Säure, welche

[1]) Zeitschr. f. physiol. Chem. **48**; Latschinoff, Ber. d. d. chem. Gesellsch. **12** u. **13**.

[2]) Vergl. Vahlen, Zeitschr. f. physiol. Chem. **21**.

[3]) Latschinoff, Ber. d. d. chem. Gesellsch. **18** u. **20**; Lassar Cohn ebenda **26** und Zeitschr. f. physiol. Chem. **17**; vergl. auch Vahlen, Zeitschr. f. physiol. Chem. **23**.

in wechselnder, oft geringer Menge in der Rindergalle vorkommt, gibt bei ihrer Oxydation erst Dehydrocholeinsäure, $C_{24}H_{34}O_4$, und dann Cholansäure, $C_{24}H_{34}O_7$, und Isocholansäure.

Die Choleinsäure kristallisiert wasserfrei in sechsseitigen glashellen Prismen mit zugespitzten Enden, Schmelzpunkt 185—190°; die kristallisierte, wasserhaltige Säure schmilzt bei 135—140° C (Latschinoff). Die Säure löst sich sehr schwer in Wasser und ist auch verhältnismässig schwer löslich in Alkohol. Sie hat einen intensiv, fast rein bitteren Geschmack und gibt weder die Myliussche Jodreaktion der Cholsäure noch die Farbenreaktion der Cholsäure mit Salzsäure. Die spez. Drehung in alkoholischer Lösung bei der Konzentration 2,49 p. c. war $(\alpha)\ D = +\ 48{,}87^0$ (Vahlen). Das Baryumsalz, welches aus heisser alkoholischer Lösung in sphärischen Aggregaten radiär gestellter Nadeln kristallisiert, ist schwerlöslicher in Wasser als das entsprechende Salz der Cholsäure.

Choleinsäure.

Desoxycholsäure, $C_{24}H_{40}O_4$ hat Mylius eine von ihm aus gefaulter Rindergalle isolierte Cholalsäure genannt, welche durch Reduktion aus der Cholsäure (bei der Fäulnis der Galle) entstehen soll. Das letztere ist jedoch sehr unwahrscheinlich, und die Untersuchungen von Ekbom sprechen nicht zugunsten einer solchen Ansicht. Nach Einwirkung von Natriummetall in der alkoholischen Lösung der Säure oder von Zink und Alkali erhielt Ekbom bei Anwendung von reiner Cholsäure diese fast quantitativ unverändert zurück. Bei Einwirkung von Zink und Eisessig fand allerdings eine Reaktion statt, das Produkt war aber ein Gemenge von Mono- und Diazetylderivat. Die Beobachtung von Pregl, dass die Desoxycholsäure ebenso wie die Choleinsäure als Oxydationsprodukte Dehydrocholeinsäure und Cholansäure liefert, macht auch eine Entstehung der Desoxycholsäure aus der Cholalsäure durch Reduktion derselben sehr unwahrscheinlich. Die Annahme von Latschinoff, dass die beiden Säuren, die Choleinsäure und Desoxycholsäure, identisch sind, ist in Anbetracht der wesentlich verschiedenen Eigenschaften beider Säuren ebenfalls nicht annehmbar, und das Wahrscheinlichste ist, dass es um zwei verschiedene, vielleicht isomere Säuren sich handelt. Man kann auch, wie Langheld gezeigt und Hammarsten[1]) ebenfalls gefunden hat, beide Säuren in einer und derselben, ganz frischen Rindergalle nachweisen. Die Desoxycholsäure ist nach der Ansicht von Pregl und dem Verfasser eine in der frischen Galle präformierte Säure.

Desoxycholsäure.

Die Säure kristallisiert aus Eisessig mit 1 Mol. Essigsäure als Nadeln vom Schmelzpunkte 144—145°. Für die aus Alkohol-Äther kristallisierte Säure ist der Schmelzpunkt[2]) 153—155° und für die wasserfrei oder aus Azeton kristallisierte Säure 172—173°. Sie ist sehr schwerlöslich in Wasser, leichter löslich in Alkohol, aber etwas schwerlöslicher in Eisessig als die Choleinsäure.

Eigenschaften.

[1]) Mylius, Ber. d. d. chem. Gesellsch. **19** u. **20**; A. Ekbom, Zeitschr. f. physiol. Chem. **50**; Pregl, Wien. Sitz.-Ber. Bd. **111**, Math. Naturw. Kl. 1902; Latschinoff, Ber. d. d. chem. Gesellsch. **20**; K. Langheld ebenda **41**; Hammarsten, nicht veröffentlichte Untersuchung.

[2]) Vergl. Pregl l. c.

Der Geschmack ist intensiv bitter. Die Säure gibt keine blaue Jodverbindung und nicht die Farbenreaktion mit Salzsäure. Ihr Baryumsalz ist sehr schwerlöslich in kaltem Wasser, es löst sich in siedendem Alkohol und kristallisiert beim Erkalten aus.

Die Darstellung der Cholalsäuren geschieht am besten aus Rindergalle, welche 24 Stunden lang mit Natronlauge von 5—10 p. c. gekocht wird. Man fällt dann die Rohsäure mit Salzsäure, löst sie in ammoniakhaltigem Wasser und fällt mit $BaCl_2$. Der Niederschlag enthält wesentlich Cholein- und Desoxycholsäure, während das Filtrat einen Rest von ihnen und daneben die Hauptmenge der Cholsäure enthält. Bezüglich der weiteren, recht umständlichen Trennung der verschiedenen Säuren, wie auch bezüglich der vielen, zur Reindarstellung der Cholalsäuren vorgeschlagenen Methoden muss auf ausführlichere Handbücher hingewiesen werden. Darstellung der Cholalsäuren.

Fellinsäure, $C_{23}H_{40}O_4$, nennt SCHOTTEN eine Cholalsäure, welche er neben der gewöhnlichen aus Menschengalle dargestellt hat. Die Säure kristallisiert, ist unlöslich in Wasser und liefert sehr schwer lösliche Baryum- und Magnesiumsalze. Sie gibt die PETTENKOFERsche Reaktion weniger leicht und mit einer mehr rotblauen Farbe. Die Existenz dieser Säure ist jedoch zweifelhaft. Fellinsäure.

Die gepaarten Säuren der Menschengalle sind nicht hinreichend untersucht. Allem Anscheine nach enthält die Menschengalle bei verschiedenen Gelegenheiten verschiedene Mengen der verschiedenen gepaarten Gallensäuren, denn in einigen Fällen werden die gallensauren Salze der Menschengalle von $BaCl_2$ gefällt, in anderen dagegen nicht. Nach den Angaben von LASSAR-COHN[1]) konnte er aus Menschengalle drei Cholalsäuren darstellen, nämlich gewöhnliche Cholsäure, Choleinsäure und Fellinsäure.

Lithofellinsäure, $C_{20}H_{36}O_4$, hat man eine in orientalischen Bezoarsteinen vorkommende, in Wasser unlösliche, in Alkohol verhältnismässig leicht, in Äther dagegen nur wenig lösliche, der Cholalsäure verwandte Säure genannt[2]). Lithofellinsäure.

Der Hyoglykochol- und Chenotaurocholsäure wie auch der Glykocholsäure der Galle der Nager entsprechen besondere Cholalsäuren. Dies scheint auch mit der Glykocholsäure der Nilpferdgalle, welche der Schweinegalle ziemlich nahe steht (HAMMARSTEN[3]), der Fall zu sein. In der Eisbärengalle kommt neben Cholsäure und Choleinsäure auch eine dritte Cholalsäure, die Ursocholeinsäure, $C_{19}H_{30}O_4$ oder $C_{18}H_{28}O_4$ vor (HAMMARSTEN)[4]). Auch in den Gallen anderer Tiere (Walross, Seehunde) sind besondere Cholalsäuren enthalten (HAMMARSTEN)[3]).

Beim Sieden mit Säuren, bei der Fäulnis im Darme und beim Erhitzen verlieren die Cholalsäuren Wasser und gehen in Anhydride, sog. Dyslysine über. Das, der gewöhnlichen Cholsäure entsprechende Dyslysin, $C_{24}H_{36}O_3$, welches in den Exkrementen vorkommt, ist amorph, unlöslich in Wasser und Alkalien. Choloidinsäure, $C_{24}H_{38}O_4$, hat man ein erstes Anhydrid oder eine Zwischen- Dyslysin und Choloidinsäure.

[1]) SCHOTTEN, Zeitschr. f. physiol. Chem. **11**; LASSAR-COHN, Ber. d. d. chem. Gesellsch. **27**.

[2]) Vergl. JÜNGER u. KLAGES, Ber. d. d. chem. Gesellsch. **28** (ältere Literatur).

[3]) Nicht veröffentlichte Untersuchungen.

[4]) Zeitschr. f. physiol. Chem. **36**.

stufe bei der Dyslysinbildung genannt. Beim Sieden mit Alkalilauge werden die Dyslysine in die entsprechenden Cholalsäuren zurückverwandelt.

Nachweis der Gallensäuren in tierischen Flüssigkeiten. Um die Gallensäuren dermassen rein erhalten zu können, dass die PETTENKOFERsche Reaktion angestellt werden kann, muss zuerst alles Eiweiss und Fett entfernt werden. Um das Eiweiss zu entfernen, macht man die Flüssigkeit erst neutral und fügt dann einen so grossen Überschuss von Alkohol zu, dass das Gemenge mindestens 85 Vol. Prozent wasserfreien Alkohol enthält. Man filtriert, extrahiert das gefällte Eiweiss von neuem mit Alkohol, vereinigt sämtliche Filtrate, destilliert den Alkohol ab und verdunstet zur Trockne. Der Rückstand wird mit starkem Alkohol vollständig erschöpft, filtriert und aus dem Filtrate der Alkohol vollständig verdunstet. Der Rückstand wird mit Äther extrahiert, in Wasser gelöst, wenn nötig filtriert und die Lösung mit Bleiessig und Ammoniak gefällt. Den gewaschenen Niederschlag löst man in siedendem Alkohol, filtriert warm und setzt einige Tropfen Sodalösung zu. Dann verdampft man zur Trockne, extrahiert den Rückstand mit absolutem Alkohol, filtriert und setzt Äther im Überschuss zu. Der nun entstehende Niederschlag kann zu der PETTENKOFERschen Probe verwendet werden. Es ist nicht nötig, die Kristallisation abzuwarten, vor allem aber darf man nicht eine in der Flüssigkeit auftretende Kristallisation ohne weiteres für kristallisierte Galle halten. Es können nämlich auch Nadeln von Alkaliazetat sich ausscheiden. Zu diesem, allgemein geübten Verfahren ist jedoch zu bemerken, dass es eine Verwechselung mit Phosphatiden, welche ebenfalls die PETTENKOFERsche Reaktion geben, nicht ausschliesst und dass eine weitere Prüfung und Ausarbeitung desselben erwünscht ist.

Nachweis der Gallensäuren.

Gallenfarbstoffe. Die bisher bekannten Gallenfarbstoffe sind verhältnismässig zahlreich, und allem Anscheine nach gibt es deren noch mehrere. Die Mehrzahl der bekannten Gallenfarbstoffe kommt indessen nicht in der normalen Galle, sondern entweder in alter Leichengalle oder auch, und zwar vorzugsweise, in Gallenkonkrementen vor. Die unter physiologischen Verhältnissen in der Menschengalle vorkommenden Farbstoffe sind das rotgelbe Bilirubin, das grüne Biliverdin und bisweilen auch Urobilin (und Urobilinogen) oder ein demselben nahestehender Farbstoff. Die in Gallensteinen gefundenen Farbstoffe sind (ausser dem Bilirubin und dem Biliverdin) Choleprasin, Bilifuszin, Biliprasin, Bilihumin, Bilizyanin (und Choletelin?). Ausserdem sind von einigen Forschern auch andere, noch weniger studierte Farbstoffe in der Galle von Menschen und Tieren beobachtet worden. Die zwei obengenannten physiologischen Farbstoffe, das Bilirubin und Biliverdin, sind es auch, welche die goldgelbe oder orangegelbe, bezw. grüne Farbe der Galle bedingen. Sind, wie dies am öftesten in der Rindergalle der Fall ist, beide Farbstoffe gleichzeitig in der Galle anwesend, so können sie die verschiedenen Nuancen zwischen rotbraun und grün hervorrufen.

Physiologische und pathologische Gallenfarbstoffe.

Bilirubin. Dieser, von verschiedenen Forschern mit verschiedenen Namen, wie Cholepyrrhin, Biliphäin, Bilifulvin und Hämatoidin bezeichnete Farbstoff hat die Formel $C_{16}H_{18}N_2O_3$ oder, nach ORNDORFF und TEEPLE und

Küster[1]) richtiger die Formel $C_{32}H_{36}N_4O_6$. Das Bilirubin kommt vorzugsweise in den Gallensteinen als Bilirubinkalk vor. Es findet sich ferner in der Lebergalle wohl aller Vertebraten, in der Blasengalle besonders beim Menschen und bei den Fleischfressern, welche jedoch bisweilen im nüchternen Zustande oder beim Hungern in der Blase eine grüne Galle haben. Es kommt auch in dem Dünndarminhalte, im Blutserum der Pferde, in alten Blutextravasaten (als Hämatoidin) und beim Ikterus in dem Harne und in den gelbgefärbten Geweben vor. Von Wasserstoff in statu nascendi wird es in Hydrobilirubin $C_{32}H_{40}N_4O_7$ (Maly) übergeführt, welches mit dem Harnfarbstoffe Urobilin, bezw. mit dem im Darminhalte gefundenen Stercobilin (Masius und Vanlair[2]) grosse Ähnlichkeit zeigt. Durch nicht zu starke Oxydation entstehen aus dem Bilirubin Biliverdin und andere Farbstoffe (vergl. unten). Vorkommen des Bilirubins.

Das Bilirubin stammt von dem Blutfarbstoffe her. Es hat dieselbe prozentische Zusammensetzung wie das Hämatoporphyrin und ebenso wie das Hämatin liefert es als Oxydationsprodukt Hämatinsäureimid (Küster). Bei Reduktion mit Zinkstaub oder mit naszierendem HJ liefert es nach Orndorff und Teeple[3]) Hämopyrrol.

Das Bilirubin ist teils amorph und teils kristallinisch. Das amorphe Bilirubin ist ein rotgelbes oder rotbraunes Pulver; das kristallisierende hat eine rotgelbe, rotbraune oder mehr rote Farbe, bisweilen hat es fast die Farbe der kristallisierten Chromsäure. Die Kristalle, welche durch spontane Verdunstung einer Lösung von Bilirubin in Chloroform sich ausscheiden, können als rotgelbe, rhombische Tafeln, deren stumpfe Winkel oft abgerundet sind, auftreten. Aus heissem Dimethylanilin kristallisiert es nach Küster[4]) beim Erkalten in breiten, an beiden Enden schief abgeschnittenen Säulen oder in Kegelform. Durch Umlösen aus Chloroform können beide Kristallarten in lange Nadeln oder Wetzsteine übergehen. Bilirubinkristalle.

Das Bilirubin ist unlöslich in Wasser, verhält sich wie eine Säure und kommt in tierischen Flüssigkeiten als lösliches Bilirubinalkali vor. Es ist sehr wenig löslich in Äther, Benzol, Schwefelkohlenstoff, Amylalkohol, fetten Ölen und Glyzerin. In Alkohol ist es etwas weniger schwer löslich. Von kaltem Chloroform wird es schwer, von warmem dagegen viel leichter gelöst. Die Löslichkeit schwankt jedoch, und es bildet leicht übersättigte Lösungen (Orndorff und Teeple). Die wechselnde Löslichkeit des Bilirubins in Chloroform rührt nach Küster teils daher, dass bei der Darstellung leichtlöslichere, chlorhaltige Derivate oder andere Umwandlungsprodukte entstehen, und teils daher, dass das Bilirubin in polymere Modifikationen von ungleicher Löslichkeit übergehen kann. Eigenschaften.

[1]) Orndorff u. Teeple, Beiträge zur wissensch. Med. und Chem., Salkowski-Festschrift, Berlin 1904; Küster, Zeitschr. f. physiol. Chem. **59**.

[2]) Maly, Wiener Sitz.-Ber. **57** und Annal. d. Chem. **163**; Masius u. Vanlair, Zentralbl. f. d. med. Wiss. 1871, S. 369.

[3]) Beiträge zur wiss. Med. u. Chem., Salkowski-Festschr. Berlin 1904.

[4]) Ber. d. d. chem. Gesellsch. **30** u. **35** u. Zeitschr. f. physiol. Chem. **47**.

In kaltem Dimethylanilin löst es sich in dem Verhältnis 1 : 100, in heissem viel reichlicher. Seine Lösungen zeigen keine Absorptionsstreifen, sondern nur eine kontinuierliche Absorption von dem roten zu dem violetten Ende des Spektrums, und sie haben noch bei starker Verdünnung (1 : 500000) in einer 1,5 cm dicken Schicht eine deutlich gelbe Farbe. Setzt man einer verdünnten Lösung von Bilirubinalkali in Wasser Ammoniak in Überschuss und darauf Chlorzinklösung hinzu, so wird die Lösung erst tiefer orange gefärbt, ändert aber allmählich ihre Farbe und wird zuerst olivenbraun und darauf grün. In dem Spektrum, dessen violetter und blauer Teil erst stark verdunkelt wird, sieht man nun die Streifen des alkalischen Cholezyanins (vergl. unten) oder jedenfalls den Streifen dieses Farbstoffes in Rot zwischen *C* und *D*, nahe an *C*. Dies ist eine gute Reaktion auf Bilirubin. Die Verbindungen des Bilirubins mit Alkali sind unlöslich in Chloroform, und durch Schütteln mit verdünnter Alkalilauge kann man das Bilirubin aus seiner Lösung in Chloroform entfernen (Unterschied von Lutein). Lösungen von Bilirubinalkali in Wasser werden von den löslichen Salzen der alkalischen Erden wie auch von Metallsalzen gefällt.

Eigenschaften des Bilirubins.

Mit Diazoverbindungen kann das Bilirubin, wie Ehrlich als erster zeigte, Verbindungen eingehen, die von Pröscher, Orndorff und Teeple[1]) näher studiert wurden. Auf diesem Verhalten basiert eine von Ehrlich angegebene Probe zum Nachweis von Bilirubin mittelst Sulfodiazobenzol.

Diazoverbindungen.

Lässt man eine alkalische Bilirubinlösung mit der Luft in Berührung stehen, so wird allmählich Sauerstoff aufgenommen und grüner Farbstoff gebildet. Dieser Vorgang wird durch Erwärmen beschleunigt. Hierbei wirkt indessen nach Küster das Alkali auch spaltend auf den Farbstoff ein, und es entsteht unter anderem Hämatinsäure. Nur unter besonderen Verhältnissen entsteht durch Oxydation aus dem Bilirubin Biliverdin (Küster). Dem Aussehen nach ähnliche, grüne Farbstoffe entstehen auch bei Einwirkung von anderen Reagenzien, wie Cl, Br und J. Nach Jolles[2]) soll hierbei (bei Anwendung der v. Hüblschen Jodlösung) ebenfalls Biliverdin entstehen, während es nach anderen (Thudichum, Maly)[3]) und nach der gewöhnlichen Ansicht um Substitutionsprodukte des Bilirubins sich handelt.

Biliverdin.

Die Gmelinsche Gallenfarbstoffreaktion. Überschichtet man in einem Reagenzglase Salpetersäure, welche etwas salpetrige Säure enthält, vorsichtig mit einer Lösung von Bilirubinalkali in Wasser, so erhält man an der Berührungsstelle beider Flüssigkeiten nacheinander eine Reihe von farbigen Schichten, welche von oben nach unten gerechnet folgende Reihenfolge einnehmen: grün, blau, violett, rot und rotgelb. Diese Farbenreaktion, die Gme-

Die Gmelinsche Reaktion.

[1]) Ehrlich, Zeitschr. f. anal. Chem. **23**; Pröscher, Zeitschr. f. physiol. Chem. **29**; Orndorff u. Teeple l. c.

[2]) Küster l. c. Bd. **35** u. **59**; Jolles, Journ. f. prakt. Chem. (N. F.) **59** und Pflügers Arch. **75**.

[3]) Thudichum, Journ. of chem. Soc. (2) **13** und Journ. f. prakt. Chem. (N. F.) **53**; Maly, Wien. Sitz.-Ber. **72**.

LINsche Probe, ist sehr empfindlich und gelingt noch gut bei Gegenwart von 1 Teil Bilirubin in 80000 Teilen Flüssigkeit. Der grüne Ring darf nie fehlen, aber auch der rotviolette muss gleichzeitig vorhanden sein, weil sonst eine Verwechselung mit dem Lutein, welches einen blauen oder grünlichen Ring gibt, geschehen kann. Die Salpetersäure darf nicht zu viel salpetrige Säure enthalten, weil die Reaktion dann so rasch verläuft, dass sie nicht typisch wird. Alkohol darf nicht zugegen sein, weil er bekanntlich mit der Säure ein Farbenspiel in Grün oder Blau hervorrufen kann.

Die Reaktion von HAMMARSTEN. Man bereitet sich erst eine Säure, die aus 1 Vol. Salpetersäure und 19 Vol. Salzsäure (jede Säure von etwa 25 %) besteht. Von diesem Säuregemenge, welches wenigstens ein Jahr aufbewahrt werden kann, mischt man — jedoch erst, nachdem es durch Stehen gelblich geworden ist — vor der Ausführung der Probe 1 Vol. mit 4 Vol. Alkohol. Setzt man nun zu einigen ccm dieser sauren, farblosen Lösung einige Tropfen Bilirubinlösung hinzu, so nimmt sie sogleich eine dauerhafte, schön grüne Farbe an. Durch Zusatz von steigenden Mengen des Säuregemenges zu dieser grünen Flüssigkeit kann man sehr leicht nacheinander und beliebig langsam sämtliche Farben der GMELINschen Skala bis zum Choletelin hervorrufen. Reaktion von Hammarsten.

Die HUPPERTsche Reaktion. Wird eine Lösung von Bilirubinalkali mit Kalkmilch oder mit Chlorkalzium und Ammoniak versetzt, so entsteht ein aus Bilirubinkalk bestehender Niederschlag. Bringt man diesen Niederschlag nach dem Auswaschen mit Wasser noch feucht in ein Reagenzgläschen, füllt dieses bis zur Hälfte mit Alkohol, welcher mit Salzsäure angesäuert worden ist, und erhitzt genügend lange zum Sieden, so nimmt die Flüssigkeit eine smaragdgrüne oder blaugrüne Farbe an. Die Huppertsche Reaktion.

Bezüglich einiger Modifikationen der GMELINschen Probe und einiger anderen Gallenfarbstoffreaktionen wird auf das Kap. 15 (Harn) verwiesen.

Das die GMELINsche Probe charakterisierende Farbenspiel wird der allgemeinen Ansicht nach durch eine Oxydation hervorgerufen. Die erste Oxydationsstufe stellt das grüne Biliverdin dar. Dann folgt ein blauer Farbstoff, welcher von HEINSIUS und CAMPBELL Bilizyanin, von STOKVIS Cholezyanin genannt worden und ein charakteristisches Absorptionsspektrum zeigt. Die neutralen Lösungen dieses Farbstoffes sind nach STOKVIS blaugrün oder stahlblau mit prachtvoller roter Fluoreszenz. Die alkalischen Lösungen sind grün und fluoreszieren unbedeutend. Die alkalischen Lösungen zeigen drei Absorptionsstreifen, einen, scharf und dunkel, in Rot zwischen C und D nahe an C, einen zweiten, weniger scharf, D deckend und einen dritten zwischen E und F, nahe an E. Die stark sauren Lösungen sind violettblau und zeigen deutlich zwei, von JAFFÉ beschriebene Streifen zwischen den Linien C und E, durch einen schmalen, nahe bei D befindlichen Zwischenraum voneinander getrennt. Ein dritter Streifen zwischen b und F ist schwer zu sehen. Als nächste Oxydationsstufe nach diesem blauen Farbstoffe tritt ein rotes Pigment auf, und endlich erhält man als letztes farbiges Oxydationsprodukt ein gelblich- Oxydationsprodukte des Bilirubins.

braunes, von Maly Choletelin genanntes Pigment, welches in neutraler, alkoholischer Lösung keinen, in saurer Lösung dagegen einen Streifen zwischen *b* und *F* zeigt. Durch Oxydation des Cholezyanins mit Bleiperoxyd kann man nach Stokvis[1]) ein von ihm Choletelin genanntes Produkt erhalten, welches dem später zu besprechenden Harnurobilin sehr ähnlich ist.

Die Darstellung des Bilirubins geschieht am besten aus Gallensteinen von Rindern, welche Konkremente sehr reich an Bilirubinkalk sind. Die feingepulverten Konkremente werden (hauptsächlich zur Entfernung von Cholesterin und Gallensäuren) erst mit Äther und dann mit siedendem Wasser erschöpft.

Darstellung des Bilirubins.

Zum Herauslösen der Mineralbestandteile soll man dann nach Küster[2]) nicht mit Salzsäure sondern mit 10 prozentiger Essigsäure extrahieren. Darauf wird mit kaltem Alkohol ein grüner Farbstoff entfernt und darauf mit heissem Eisessig extrahiert, um das Choleprasin zu entfernen. Nach dem Auswaschen mit Wasser wird getrocknet und mit siedendem Chloroform anhaltend extrahiert. Aus dem Chloroform scheidet sich das Bilirubin in Krusten ab, die noch derselben Behandlung unterworfen werden. Darauf wird es mit Alkohol extrahiert und entweder aus Chloroformlösung mit Alkohol gefällt oder aus kochendem Dimethylanilin umkristallisiert. Weitere Angaben findet man bei Küster (Zeitschrift f. physiol. Chemie Bd. 59).

Die quantitative Bestimmung des Bilirubins kann auf spektrophotometrischem Wege nach den für den Blutfarbstoff angegebenen Gründen geschehen.

Biliverdin. $C_{16}H_{18}N_2O_4$ oder $C_{32}H_{36}N_4O_8$. Dieser Stoff, welcher durch Oxydation des Bilirubins entsteht, kommt in der Galle mehrerer Tiere, in erbrochenem Mageninhalt, in der Plazenta der Hündin (?), in Vogeleierschalen, im Harne bei Ikterus und bisweilen in Gallensteinen, wenn auch nur in untergeordneter Menge, vor.

Biliverdin.

Das Biliverdin ist amorph, es ist wenigstens nicht in gut ausgebildeten Kristallen erhalten worden. Es ist unlöslich in Wasser, Äther und Chloroform (dies gilt wenigstens für das aus Bilirubin künstlich dargestellte Biliverdin), löst sich aber in Alkohol oder Eisessig mit schön grüner Farbe. Von Alkalien wird es mit braungrüner Farbe gelöst und es wird aus dieser Lösung von Säuren, wie auch von Kalzium-, Baryum- und Bleisalzen gefällt. Das Biliverdin gibt die Huppertsche und Gmelinsche Reaktion wie auch die Reaktion von Hammarsten mit der blauen Farbe anfangend. Von Wasserstoff in statu nascendi wird es in Hydrobilirubin übergeführt. Beim Stehen der grünen Galle, wie auch durch Einwirkung von Ammoniumsulfhydrat, soll das Biliverdin zu Bilirubin reduziert werden können (Haycraft und Scofield)[3]).

Eigenschaften und Reaktionen.

Die Darstellung des Biliverdins geschieht gewöhnlich so, dass man eine alkalische Bilirubinlösung in dünner Schicht in einer Schale an der Luft stehen lässt, bis die Farbe braungrün geworden ist. Die Lösung wird dann mit Chlor-

[1]) Heinsius u. Campbell, Pflügers Arch. **4**; Stokvis, Zentralbl. f. d. med. Wiss. 1872, S. 785; ebenda 1873, S. 211 u. 449; Jaffé, ebenda 1868; Maly, Wiener Sitz.-Ber. **59**.

[2]) Zeitschr. f. physiol. Chem. **47**.

[3]) Zentralbl. f. Physiol. **3**, S. 222 und Zeitschr. f. physiol. Chem. **14**.

wasserstoffsäure gefällt, der Niederschlag mit Wasser ausgewaschen, bis keine HCl-Reaktion mehr erhalten wird, in Alkohol gelöst und durch Zusatz von Wasser der Farbstoff wieder ausgeschieden. Etwa verunreinigendes Bilirubin kann mit Chloroform entfernt werden. KÜSTER hat jedoch gezeigt, dass das Biliverdin nur unter ganz bestimmten Bedingungen (in 2 Mol. kaustischen Alkalis unter Zusatz von so viel Wasser gelöst, dass die Lösung 0,2-prozentig wird) bei einer Temperatur nicht über 5° C durch den Luftsauerstoff aus Bilirubin entsteht. HUGOUNENQ und DOYON[1]) stellen das Biliverdin aus dem Bilirubin mit Natriumperoxyd und ein wenig Salzsäure dar. Darstellung des Biliverdins.

Choleprasin ist ein von KÜSTER[2]) aus Gallensteinen isolierter, grüner Farbstoff, welcher in Eisessig löslich, aber in Alkohol unlöslich ist. Das Choleprasin unterscheidet sich von den anderen Gallenfarbstoffen dadurch, dass es Schwefel enthält. Bei Destillation mit Zinkstaub gibt es die Pyrrolreaktion. Bei der Oxydation mit Chromsäure konnte KÜSTER dagegen keine Entstehung von Hämatinsäure beobachten.

Bilifuszin hat STÄDELER[3]) einen amorphen, braunen, in Alkohol und Alkalien löslichen, in Wasser und Äther fast unlöslichen und in Chloroform (wenn nicht gleichzeitig Bilirubin zugegen ist) sehr schwer löslichen Farbstoff genannt. In reinem Zustande gibt das Bilifuszin die GMELINsche Reaktion nicht. Dies gilt auch von dem Bilifuszin v. ZUMBUSCHs[4]), welches mehr einer Huminsubstanz ähnelt und dessen Formel zu $C_{64}H_{96}N_7O_{14}$ bestimmt wurde. Es ist in Gallensteinen gefunden worden. Biliprasin ist ein grüner, von STÄDELER aus Gallensteinen dargestellter Farbstoff, welcher gewöhnlich als ein Gemenge von Biliverdin und Bilifuszin betrachtet wird. Nach DASTRE und FLORESCO[5]) soll dagegen das Biliprasin eine Zwischenstufe zwischen Bilirubin und Biliverdin sein. Es kommt nach ihnen als physiologischer Farbstoff in der Blasengalle mehrerer Tiere vor und entsteht durch Oxydation des Bilirubins. Diese Oxydation soll auch durch ein in der Galle vorhandenes Oxydationsferment bewirkt werden können. Bilihumin nannte STÄDELER den braunen, amorphen Rückstand, welcher nach dem Ausziehen der Gallensteine mit Chloroform, Alkohol und Äther zurückbleibt. Es gibt die GMELINsche Probe nicht. Das Bilizyanin ist auch in Gallensteinen (vom Menschen) gefunden worden (HEINSIUS u. CAMPBELL). Cholohämatin nennt MAC MUNN einen in Schaf- und Rindergalle oft vorkommenden, durch vier Absorptionsstreifen gekennzeichneten Farbstoff, welcher aus dem Hämatin durch Einwirkung von Natriumamalgam entstehen soll. In trockenem Zustande, durch Verdunstung der Chloroformlösung gewonnen, ist er grün, in alkalischer Lösung olivenbraun. Dieser Farbstoff, den HAMMARSTEN auch in den Gallen des Moschusochsen und des Nilpferdes gefunden hat, ist nach MARCHLEWSKI identisch mit dem von LOEBISCH und FISCHLER aus Rindergalle isolierten, kristallisierenden Bilipurpurin. Der letztgenannte Farbstoff ist indessen nach MARCHLEWSKI kein Gallenfarbstoff, sondern Phylloerythrin, ein Umwandlungsprodukt des Chlorophylls. Das Phylloerythrin hat MARCHLEWSKI[6]) in den Exkrementen von mit frischem Gras gefütterten Kühen nachweisen können. Sonstige Gallenfarbstoffe.

Zum Nachweis der Gallenfarbstoffe in tierischen Flüssigkeiten oder Geweben benutzt man gewöhnlich die GMELINsche oder die HUPPERTsche Reaktion. Die erste kann in der Regel direkt ausgeführt werden, und die Gegenwart von Eiweiss stört nicht, sondern lässt im Gegenteil das Farbenspiel noch deutlicher hervortreten. Bei gleichzeitiger Anwesenheit von Blutfarbstoff kann man die Gallenfarbstoffe erst durch Zusatz von Natriumdiphosphat und Kalkmilch ausfällen. Den, die Gallenfarbstoffe enthaltenden Niederschlag kann man dann Nachweis der Gallenfarbstoffe.

[1]) HUGOUNENQ et DOYON, Arch. de Physiol. (5) 8; KÜSTER, Zeitschr. f. physiol. Chem. 59.

[2]) Zeitschr. f. physiol. Chem. 47.

[3]) Zit. nach HOPPE-SEYLER, Physiol. u. Pathol. chem. Anal. 6. Aufl. S. 225.

[4]) Zeitschr. f. physiol. Chem. 31.

[5]) Arch. de Physiol. (5) 9.

[6]) MAC MUNN, Journal of Physiol. 6; LOEBISCH u. FISCHLER, Wien. Sitz.-Ber. 112 (1903); MARCHLEWSKI, Zeitschr. f. physiol. Chem. 41, 43 u. 45; HAMMARSTEN ebenda 43 und nicht veröffentlichte Untersuchungen.

direkt zu der Huppertschen Reaktion verwenden oder man kann auch, was noch einfacher und sicherer ist, ein wenig des Niederschlages in dem Reagenze von Hammarsten lösen. Im Blute weist man nach Hedenius[1]) das Bilirubin in der Weise nach, dass man mit Alkohol die Proteinstoffe ausfällt, das Filtrat mit Salzsäure oder Schwefelsäure ansäuert und kocht. Die Flüssigkeit nimmt dabei eine grüne Farbe an. Serum und seröse Flüssigkeiten können nach Zusatz von Alkohol und ein wenig Säure direkt gekocht werden.

Übrige Gallenbestandteile.

Ausser den Gallensäuren und den Gallenfarbstoffen sind in der Galle auch Cholesterin, Lezithin, Jekorin oder andere Phosphatide (Hammarsten) Palmitin, Stearin, Olein, Myristinsäure (Lassar-Cohn)[2]), Seifen, Ätherschwefelsäuren, gepaarte Glukuronsäuren, diastatisches und proteolytisches Enzym gefunden worden. Cholin und Glyzerinphosphorsäure dürfen wohl, wenn sie vorhanden sind, als Zersetzungsprodukte des Lezithins zu betrachten sein. Harnstoff kommt, wenn auch nur spurenweise, als physiologischer Bestandteil der Menschen-, Rinder- und Hundegalle vor. In der Galle von Haifischen und Rochen kommt der Harnstoff in so grosser Menge vor, dass er einen der Hauptbestandteile der Galle darstellt[3]). Als Mineralbestandteile enthält die Galle ausser dem Alkali, an welches die Gallensäuren gebunden sind, Chlornatrium und Chlorkalium, Kalzium- und Magnesiumphosphat und Eisen — in der Menschengalle 0,04 bis 0,115 p. m. Eisen (Young)[4]) — vorzugsweise an Phosphorsäure gebunden. Spuren von Kupfer scheinen regelmässig und Spuren von Zink nicht gerade selten vorzukommen. Sulfate fehlen fast oder kommen nur in kleinen Mengen vor.

Die Menge des Eisens in der Galle wechselt sehr. Nach Novi hängt sie von der Art der Nahrung ab und bei Hunden soll sie am geringsten bei Brotnahrung und am grössten bei Fleischkost sein. Nach Dastre ist dies dagegen nicht der Fall. Trotz konstanter Ernährung schwankt nach ihm der Gehalt an Eisen in der Galle und er hängt vor allem von den blutbildenden und blutzersetzenden Faktoren ab. Nach Beccari[5]) soll auch während der Inanition das Eisen aus der Galle nicht verschwinden und dem Prozentgehalte nach kein konstantes Absinken zeigen. Die Frage, inwieweit das in den Körper eingeführte Eisen durch die Galle ausgeschieden wird, ist verschieden beantwortet worden. Dass die Leber die Fähigkeit hat, das Eisen ebenso wie andere Metalle aus dem Blute aufzunehmen und dann zurückzuhalten, unterliegt keinem Zweifel. Während aber einige Forscher, wie Novi und Kunkel, der Ansicht sind, dass das eingeführte und vorübergehend in der Leber abgelagerte Eisen durch die

Eisenausscheidung durch die Galle.

[1]) Upsala Läkaref. Förh. **29**, auch Malys Jahresb. **24**.

[2]) Zeitschr. f. physiol. Chem. **17**; Hammarsten ebenda **32**, **36** u. **43**.

[3]) Hammarsten, Zeitschr. f. physiol. Chem. **24**.

[4]) Journ. of Anat. and Physiol. **5**, S. 158.

[5]) Novi, vergl. Malys Jahresb. **20**; Dastre, Arch. de Physiol. (5) **3**; Beccari, Arch. ital. de Biol. **28**.

Galle ausgeschieden wird, leugnen dagegen andere, wie Hamburger, Gottlieb und Anselm[1]) eine solche Eisenausscheidung durch die Galle.

Quantitative Zusammensetzung der Galle. Ausführliche Analysen von Menschengallen, die indessen der Blase von Leichen entnommen wurden, und welche Analysen folglich nur untergeordnetes Interesse darbieten, sind von Hoppe-Seyler und seinen Schülern ausgeführt worden. Ältere, weniger ausführliche Analysen der ganz frischen Blasengalle von Menschen haben Frerichs und v. Gorup-Besanez ausgeführt[2]). Die von ihnen analysierten Gallen stammten von ganz gesunden Personen, welche hingerichtet oder durch Unglücksfälle verstorben waren. Die zwei Analysen von Frerichs beziehen sich: Nr. 1 auf einen 18jährigen und Nr. 2 auf einen 22jährigen Mann. Die Analysen von v. Gorup-Besanez beziehen sich: Nr. 1 auf einen 49jährigen Mann und Nr. 2 auf eine 29jährige Frau. Die Zahlen sind, wie gewöhnlich, auf 1000 Teile berechnet. Quantit. Zusammensetzung.

Zusammensetzung der Blasengalle.

	Frerichs		v. Gorup-Besanez	
	1	2	1	2
Wasser	860,0	859,2	822,7	898.1
Feste Stoffe	140,0	140,8	177,3	101,9
Gallensaure Alkalien . .	72,2	91,4	107,9	56,5
Schleim und Farbstoff .	26,6	29,8	22,1	14,5
Cholesterin	1,6	2,6	47,3	30,9
Fett	3,2	9,2		
Anorganische Stoffe . .	6,5	7,7	10,8	6,2

Die Lebergalle des Menschen ist ärmer an festen Stoffen als die Blasengalle. In mehreren Fällen hat man nur 12—18 p. m. feste Stoffe gefunden; aber in diesen Fällen ist die Galle kaum als normal anzusehen. Jacobsen fand in einer Galle 22,4—22,8 p. m. feste Stoffe. Hammarsten, welcher Gelegenheit hatte, in sieben Fällen von Gallenfisteloperation die Lebergalle zu analysieren, hat wiederholt einen Gehalt von 25—28 p. m. feste Stoffe beobachtet. In einem Falle, bei einem kräftig gebauten Weibe, schwankte der Gehalt der Lebergalle an festen Stoffen im Laufe von 10 Tagen zwischen 30,10 und 38,6 p. m. Noch höhere Zahlen, von mehr als 40 p. m., sind in ein paar Fällen von Brand[3]) beobachtet worden. Dieser Forscher hebt auch mit Recht hervor, dass die Galle bei inkompletten Fisteln, wo sie also zum Teil wieder resorbiert wird, reicher an festen Stoffen als bei vollständigen Fisteln ist. Zusammensetzung.

Die molekuläre Konzentration der Menschengalle ist nach den Untersuchungen von Brand, Bonanni und Strauss[4]) trotz des wechselnden Gehaltes

[1]) Kunkel, Pflügers Arch. **14**; Hamburger, Zeitschr. f. physiol. Chem. **2** u. **4**; Gottlieb ebenda **15**; Anselm, Über die Eisenausscheidung der Galle, Inaug.-Dissert. Dorpat 1891. Vergl. ferner die in der Fussnote 3, S. 317 zitierten Arbeiten.

[2]) Vergl. Hoppe-Seyler, Physiol. Chem. S. 301; Socoloff, Pflügers Arch. **12**; Trifanowski ebenda **9**; Frerichs in Hoppe-Seylers Physiol. Chem. S. 299; v. Gorup-Besanez ebenda.

[3]) Jacobsen, Ber. d. d. chem. Gesellsch. **6**; Hammarsten, Nova Acta. Reg. Soc. Scient. Upsal. **16**; Brand Pflügers Arch **90**.

[4]) Brand l. c; Bonanni, Ref. in Biochem. Zentralbl. **1**; Strauss, Berlin. klin. Wochenschr. 1903.

an Wasser und festen Stoffen fast immer identisch mit derjenigen des Blutes. Der Gefrierpunkt schwankt nämlich nur zwischen —0,54° und 0,58°. Diese Stabilität des osmotischen Druckes erklärt sich dadurch, dass in den konzentrierten Gallen mit grösseren Mengen organischer Substanz (mit grossen Molekülen) der Gehalt an anorganischen Salzen niedriger ist[1]).

Molekulare Konzentration.

Die Menschengalle enthält bisweilen, aber nicht immer, Schwefel in ätherschwefelsäureähnlicher Bindung. (Hammarsten, Oerum, Brand.) Die Menge dieses Schwefels kann sogar $^1/_4$—$^1/_3$ der gesamten Schwefelmenge betragen. Welcher Art diese Ätherschwefelsäuren sind, weiss man nicht. Nach Oerum[2]) werden sie nicht von Bleizucker aber von Bleiessig, besonders mit Ammoniak, gefällt. Die Menschengalle ist regelmässig reicher an Glykochol- als an Taurocholsäure. In sechs von Hammarsten analysierten Fällen von Lebergalle schwankte das Verhältnis von Taurochol- zu Glykocholsäure zwischen 1 : 2,07 und 1 : 14,36. Die von Jacobsen analysierte Galle enthielt gar keine Taurocholsäure.

Lebergalle des Menschen.

Als Beispiele von der Zusammensetzung der Lebergalle des Menschen folgen hier die Analysen von drei, von Hammarsten analysierten Gallen. Die Zahlen sind auf 1000 Teile berechnet[3]).

Zusammensetzung der Lebergalle.

Feste Stoffe	25,200	35,260	25,400
Wasser	974,800	964,740	974,600
Muzin und Farbstoff	5,290	4,290	5,150
Gallensaure Alkalien	9,310	18,240	9,040
Taurocholat	3,034	2,079	2,180
Glykocholat	6,276	16,161	6,860
Fettsäuren aus Seifen	1,230	1,360	1,010
Cholesterin	0.630	1,600	1,500
Lezithin	0,220	0,574	0,650
Fett		0,956	0,610
Lösliche Salze	8,070	6,760	7,250
Unlösliche Salze	0,250	0,490	0,210

Unter den Mineralstoffen kamen in allergrösster Menge Chlor und Natrium vor. Die Relation zwischen Kalium und Natrium schwankte in verschiedenen Gallen recht bedeutend. Schwefelsäure und Phosphorsäure kamen nur in sehr geringen Mengen vor.

Baginsky und Sommerfeld[4]) fanden in der Blasengalle von Kindern echtes Muzin, mit etwas Nukleoalbumin gemischt. Die Gallen enthielten als Mittel 896,5 p. m. Wasser; 103,5 p. m, feste Stoffe; 20 p. m. Muzin; 9,1 p. m. Mineralstoffe; 25,2 p. m. gallensaure Salze, darunter 16,3 p. m. Glykocholat und 8,9 p. m. Taurocholat; 3,4 p. m. Cholesterin; 6 p. m. Lezithin; 6,7 p. m. Fett und 2,8 p. m. Leuzin[5]).

Kindergalle.

---

[1]) Vergl. Brand l. c.; Hammarsten l. c.

[2]) Skand. Arch. f. Physiol. **16**.

[3]) Neuere quant. Analysen findet man bei Brand l. c., v. Zeynek, Wien. klin. Wochenschr. 1899; Bonanni l. c.

[4]) Verhandl. d. physiol. Gesellsch. zu Berlin 1894—95.

[5]) Analysen von Kindergallen findet man auch bei Heptner, Malys Jahresb. **30**.

Der Farbstoffgehalt der Menschengalle ist in einem Falle von Gallenfistel von Noël-Paton nach einer vielleicht doch nicht ganz zuverlässigen Methode zu 0,4—1.3 p. m. bestimmt worden. Für die Hundegalle liegen genauere, nach der spektrophotometrischen Methode ausgeführte Bestimmungen vor. Nach Stadelmann[1]) enthält die Hundegalle als Mittel 0,6—0,7 p. m. Bilirubin. Pro 1 Kilo Tier werden in 24 Stunden höchstens 7 mg Farbstoff sezerniert. Farbstoffgehalt.

Bei den Tieren ist das relative Mengenverhältnis der Glykochol- und Taurocholsäure sehr wechselnd. Durch Bestimmungen des Schwefelgehaltes hat man gefunden, dass, soweit die bisherige Erfahrung reicht, die Taurocholsäure bei fleischfressenden Säugetieren, bei Vögeln, Schlangen und Fischen die vorherrschende Säure ist. Unter den Pflanzenfressern haben Schafe und Ziegen eine überwiegend taurocholsäurehaltige Galle. Die Rindergalle enthält bisweilen überwiegend Taurocholsäure, in anderen Fällen überwiegend Glykocholsäure und wiederum in einzelnen Fällen fast ausschliesslich die letztgenannte Säure. Die Gallen von Kaninchen, Hasen, Känguruh, Nilpferd und Orang-Utang (Hammarsten)[2]) enthalten überwiegend, die des Schweines fast ausschliesslich Glykocholsäure. Irgend einen bestimmten Einfluss verschiedener Nahrung auf das relative Mengenverhältnis der zwei Gallensäuren hat man nicht nachweisen können. Nach Ritter[3]) soll jedoch bei Kälbern, wenn sie von der Milch- zu der Pflanzennahrung übergehen, die Menge der Taurocholsäure abnehmen. Relatives Mengenverhältnis der zwei Gallensäuren.

Zu der obengenannten Berechnung der Taurocholsäure aus dem Schwefelgehalte der gallensauren Salze ist indessen zu bemerken, dass diese Berechnung zu keinen sicheren Schlüssen führen kann. Es hat sich nämlich herausgestellt, dass auch die Gallen anderer Tiere ebenso wie die der Haifische und des Menschen Schwefel in anderer Bindung wie als Taurocholsäure enthalten können[4]).

Die phosphorhaltigen Bestandteile der Galle sind wenig bekannt; unzweifelhaft ist es jedoch, dass die Galle ausser Lezithin auch andere Phosphatide enthalten kann (Hammarsten). Diese Phosphatide werden bei der Ausfällung der gallensauren Alkalien zum Teil mit ausgefällt, zum Teil halten sie aber die Gallensalze in Lösung, verhindern deren vollständige Ausfällung und wirken also in doppelter Hinsicht störend bei der quantitativen Analyse. Die an Phosphatiden reichsten Gallen sind, soweit bisher bekannt, in folgender absteigender Ordnung: die von Eisbär, Mensch (in besonderen Fällen) Hund, Landbär, Orang-Utang. Die Gallen einiger Fische enthalten fast gar keine Phosphatide (Hammarsten)[5]). Phosphatide.

Das Cholesterin, welches nach der Ansicht mehrerer Forscher nicht nur aus der Leber, sondern zum Teil auch aus den Gallenwegen stammt, soll dem-

[1]) Noel-Paton, Rep. Lab. Roy. Soc. Coll. Edinb. **3**; Stadelmann, Der Ikterus.

[2]) Nicht veröffentlichte Untersuchungen. Vergl. Ergebn. der Physiol. **4**.

[3]) Zit. nach Malys Jahresb. **6**, S. 195.

[4]) Hammarsten, Über Eisbärengalle, Zeitschr. f. physiol. Chem. **32** und Ergebn. d. Physiol. **4**.

[5]) Zeitschr. f. physiol. Chem. **36** u. Ergebn. d. Physiol. **4**.

Cholesterin. entsprechend in grösserer Menge in der Blasen- wie in der Lebergalle und reichlicher in der nicht filtrierten als in der filtrierten Galle vorkommen (Doyon und Dufourt)[1])

Die Gase der Galle bestehen aus einer reichlichen Menge Kohlensäure, welche mit dem Alkaligehalte zunimmt, höchstens Spuren von Sauerstoff und einer sehr kleinen Menge Stickstoff.

Über die Beschaffenheit der Galle in Krankheiten ist nur wenig bekannt. Die Menge des Harnstoffes hat man in der Urämie bedeutend vermehrt gefunden. Leuzin und Tyrosin sind bei akuter gelber Leberatrophie und bei Typhus beobachtet worden. Spuren von Eiweiss (abgesehen von dem Nukleoalbumin) hat man einige Male in der Menschengalle gefunden. Sogenannte pigmentäre Acholie, d. h. die Absonderung einer Gallensäuren aber keine Gallenfarbstoffe enthaltenden Galle hat man auch mehrmals beobachtet. In allen solchen, von ihm beobachteten Fällen fand Ritter dabei eine Fettdegeneration der Leberzellen, wogegen sogar bei hochgradiger Fettinfiltration eine normale, pigmenthaltige Galle abgesondert wird. Die Absonderung einer an Gallensäuren sehr armen Galle ist von Hoppe-Seyler[2]) bei Amyloiddegeneration der Leber beobachtet worden. Bei Tieren, Hunden und besonders Kaninchen, hat man den Übergang von Blutfarbstoff in die Galle infolge von Vergiftungen oder anderen, zu einer Zerstörung der Blutkörperchen führenden Einflüssen, wie auch nach intravenösen Hämoglobininjektionen beobachtet (Wertheimer und Meyer, Filehne, Stern[3]). Eiweiss kann nach intravenöser Injektion von körperfremdem Eiweiss (Kasein) in die Galle übergehen (Gürber und Hallauer), ebenso nach Vergiftung mit Phosphor oder Arsenik (Pilzecker) sowie nach Reizung der Leber durch Einführung von Äthyl- oder Amylalkohol (Brauer). Zucker geht nur in Ausnahmefällen in die Galle über[4]).

Die Galle in Krankheiten.

Das physiologische Sekret der Gallenblase ist nach Wahlgren[5]) beim Menschen eine fadenziehende, alkalisch reagierende Flüssigkeit mit 11,24—19,63 p. m. festen Stoffen. Die fadenziehende Beschaffenheit rührt nicht von Muzin, sondern von einer phosphorhaltigen Proteinsubstanz (Nukleoalbumin oder Nukleoproteid) her.

In der Gallenblase findet man in pathologischen Fällen bisweilen statt der Galle eine mehr oder weniger dickflüssige oder fadenziehende, fast farblose Flüssigkeit, die Pseudomuzine oder andere eigentümliche Proteinsubstanzen enthält[6]).

Chemismus der Gallenbereitung. Die Frage, welche hier in erster Linie beantwortet werden muss, ist folgende: Entstehen die spezifischen Bestandteile der Galle, die Gallensäuren und Gallenfarbstoffe, in der Leber und, wenn dies der Fall ist, entstehen sie ausschliesslich in diesem Organe oder werden sie auch anderswo gebildet?

Gallenbereitung.

Die Untersuchung des Blutes und besonders die vergleichende Untersuchung des Pfortader- und Lebervenenblutes unter normalen Verhältnissen hat noch keine Beiträge zur Aufklärung dieser Frage geliefert, und es ist deshalb zur

---

[1]) Arch. de Physiol. (5) 8.

[2]) Ritter, Compt. Rend. **74** und Journ. de l'anat. et de la physiol. (par Robin) 1872; Hoppe-Seyler, Physiol. Chem. S. 317.

[3]) Wertheimer u. Meyer, Compt. Rend. **108**; Filehne, Virchows Arch. **121**; Stern ebenda **123**.

[4]) Gürber u. Hallauer, Zeitschr. f. Biol. **45**; Pilzecker, Zeitschr. f. physiol. Chem. **41**; Brauer ebenda **40**.

[5]) Vergl. Malys Jahresb. **32**.

[6]) Vergl. Winternitz, Zeitschr. f. physiol. Chem. **21** (Literaturangaben); Sollmann, Amer. Medicine **5** (1903).

Entscheidung derselben nötig gewesen, bei Tieren die Leber zu exstirpieren oder aus dem Kreislaufe auszuschalten. Werden die Gallenbestandteile nicht in der Leber oder jedenfalls nicht in diesem Organe allein gebildet, sondern vielmehr nur mittelst der Leber aus dem Blute eliminiert, so muss man nach der Exstirpation oder der Ausschaltung dieses Organes aus dem Blutkreislaufe eine Anhäufung von Gallenbestandteilen in Blut und Geweben erwarten können. Werden die Gallenbestandteile dagegen ausschliesslich in der Leber gebildet, so können die fraglichen Operationen selbstverständlich keinen solchen Erfolg haben. Unterbindet man dagegen den Ductus choledochus, so müssen die Gallenbestandteile, gleichgültig ob sie in der Leber oder anderswo gebildet werden, in Blut und Geweben sich ansammeln.

Prinzip der Untersuchung.

Nach diesem Prinzipe hat KÖBNER an Fröschen den Beweis für die Entstehung der Gallensäuren ausschliesslich in der Leber zu liefern versucht. Während man nämlich nach der Exstirpation der Leber bei diesen Tieren keine Gallensäuren in Blut und Geweben hat nachweisen können, gelang es KÖBNER dagegen nach Unterbindung des Ductus choledochus diesen Nachweis zu führen. Dass beim Hunde die Gallensäuren in der Leber entstehen, geht aus einer Untersuchung von LUDWIG und FLEISCHL[1]) hervor. Nach Unterbindung des Ductus choledochus beobachteten sie, dass die Gallenbestandteile von den Lymphgefässen der Leber aufgesaugt und durch den Ductus thoracicus dem Blute zugeführt wurden. Nach einer solchen Operation können in dem Blute Gallensäuren nachgewiesen werden, während sie im normalen Blute nicht nachzuweisen sind. Wurden dagegen der Ductus choledochus und der Ductus thoracicus zugleich unterbunden, so fanden sich keine nachweisbaren Spuren von Gallensäuren im Blute, was doch der Fall hätte sein müssen, wenn sie auch in anderen Organen oder Geweben in nennenswerter Menge gebildet werden.

Entstehung der Gallensäuren in der Leber.

Nach älteren Angaben von CLOEZ und VULPIAN wie auch von VIRCHOW sollen Gallensäuren auch in den Nebennieren vorkommen. Diese Angaben sind indessen durch neuere Untersuchungen von STADELMANN und BEIER[2]) nicht bestätigt worden. Man hat also gegenwärtig keinen Grund, eine Bildung von Gallensäuren anderswo als in der Leber anzunehmen.

Dass die Gallenfarbstoffe auch in anderen Organen als in der Leber entstehen können, dürfte dagegen unzweifelhaft bewiesen sein, wenn nämlich, wie dies allgemein angenommen wird, der in alten Blutextravasaten vorkommende Farbstoff Hämatoidin mit dem Gallenfarbstoffe, dem Bilirubin, identisch ist (vergl. S. 285). Von LATSCHENBERGER[3]) ist auch bei Pferden unter pathologischen Verhältnissen eine Entstehung von Gallenfarbstoff aus dem Blutfarbstoffe in den Geweben beobachtet worden. Auch das Vorkommen von Gallenfarbstoff in der Planzenta dürfte von einer Gallenfarbstoffbildung daselbst herrühren,

Entstehung von Gallenfarbstoffen in den Geweben.

[1]) KÖBNER, vergl. HEIDENHAIN, Physiologie der Absonderungsvorgänge in HERMANNS Handb. **5**; FLEISCHL, Arbeiten aus der physiol. Anstalt zu Leipzig **9**.

[2]) Zeitschr. f. physiol. Chem. **18**, wo man auch die ältere Literatur findet.

[3]) Vergl. MALYs Jahresb. **16** und Monatsh. f. Chem. **9**.

während das Vorkommen von geringen Mengen Gallenfarbstoff in dem Blutserum einiger Tiere vielleicht von einer Resorption desselben herrühren könnte.

Wenn aber Gallenfarbstoffe in anderen Organen als in der Leber entstehen können, so fragt es sich demnächst, welche Bedeutung dieses letztgenannte Organ für die Ausscheidung und die Entstehung des Gallenfarbstoffes hat. In dieser Hinsicht ist zuerst daran zu erinnern, dass die Leber ein Ausscheidungsorgan für den im Blute kreisenden Gallenfarbstoff ist. TARCHANOFF hat nämlich an Gallenfistelhunden die Beobachtung gemacht, dass intravenöse Injektion von Bilirubin eine sehr bedeutende Steigerung der Gallenfarbstoffausscheidung zur Folge hat. Diese Angaben sind durch spätere Untersuchungen von VOSSIUS[1]) bestätigt worden.

Farbstoffausscheidung durch die Galle.

Zur Entscheidung der Frage, ob der Gallenfarbstoff nicht nur durch die Leber ausgeschieden, sondern in derselben auch gebildet wird, sind zahlreiche Versuche angestellt worden. Bei Experimenten an Tauben konnte STERN nach Unterbindung der Gallengänge allein schon nach fünf Stunden Gallenfarbstoff in dem Blutserum nachweisen, während er nach Unterbindung aller Gefässe der Leber und zugleich der Gallengänge weder im Blute noch in den Geweben der 10—24 Stunden nach der Operation getöteten Tiere etwas Gallenfarbstoff nachweisen konnte. Es haben ferner MINKOWSKI und NAUNYN[2]) gefunden, dass die Vergiftung mit Arsenwasserstoff, welche bei vorher gesunden Gänsen eine reichliche Bildung von Gallenfarbstoff und Entleerung schon nach kurzer Zeit von einem biliverdinreichen Harn zur Folge hat, bei entleberten Gänsen in dieser Hinsicht ohne Wirkung ist.

Entstehung der Gallenfarbstoffe in der Leber.

Bei Säugetieren hat man keine derartigen, beweisenden Versuche ausführen können, weil die Tiere zu kurze Zeit die Operation überleben; aber trotzdem dürfte wohl kein Zweifel darüber bestehen, dass auch bei ihnen die Leber dasjenige Organ ist, in welchem unter physiologischen Verhältnissen der Gallenfarbstoff fast ausschliesslich gebildet wird.

Bezüglich des Materials, aus welchem die Gallensäuren entstehen, lässt sich mit Sicherheit sagen, dass die zwei Komponenten, das Glykokoll und das Taurin, welche beide stickstoffhaltig sind, aus den Proteinstoffen entstehen. Für das Taurin ist die nahe Beziehung desselben zu der Zystingruppe des Eiweissmoleküles durch die Untersuchungen von FRIEDMANN (vergl. Kap. 3) besonders dargetan worden, und später hat v. BERGMANN[3]) durch Fütterungsversuche mit Natriumcholat und Zystin an Hunden bewiesen, dass im Tierkörper das Zystin in Taurin übergeführt wird und dass das Taurin der Galle aus dem Eiweiss der Nahrung stammt. Über die Abstammung der stickstofffreien Cholalsäuren, welche man früher ohne genügende Gründe von dem Fette herleiten wollte, kennt man dagegen nichts Sicheres.

Material der Gallensäurebildung.

---

[1]) TARCHANOFF, PFLÜGERS Arch. **9**; VOSSIUS, zit. nach STADELMANN, Der Ikterus.

[2]) STERN, Arch. f. exp. Path. u. Pharm. **19**; MINKOWSKI u. NAUNYN ebenda **21**.

[3]) HOFMEISTERS Beiträge **4**; Vergl. auch WOHLGEMUTH, Zeitschr. f. physiol. Chem. **40**.

Als Muttersubstanz der Gallenfarbstoffe betrachtet man den Blutfarbstoff. Wäre die Identität des Hämatoidins und des Bilirubins über jeden Zweifel erhaben, so könnte auch eine solche Ansicht schon durch diesen Umstand als bewiesen betrachtet werden. Unabhängig von dieser, nunmehr wohl allgemein anerkannten Identität der beiden Farbstoffe scheint jedoch die obige Ansicht genügend begründet zu sein. Es ist von mehreren Forschern bewiesen worden, dass in den Geweben aus dem Blutfarbstoffe gelbe oder gelbrote Farbstoffe entstehen können, welche die Gmelinsche Farbstoffreaktion geben und welche, wenn sie auch noch nicht fertige Gallenfarbstoffe sind, jedoch Vorstufen derselben darstellen (Latschenberger). Einen weiteren Beweis für die Entstehung der Gallenfarbstoffe aus Blutfarbstoff hat man darin sehen wollen, dass aus dem Hämatin durch Reduktion das dem Hydrobilirubin sehr ähnliche Urobilin entstehen kann (vergl. Kap. 15 Harn). Es soll ferner das Hämatoporphyrin (vergl. S. 283) nach Nencki und Sieber dem Bilirubin isomer und nahe verwandt sein. Für die Entstehung des Bilirubins aus dem Blutfarbstoffe spricht endlich besonders der Umstand, dass nach der einstimmigen Erfahrung mehrerer Forscher[1]) das Auftreten von freiem Hämoglobin in dem Plasma — nach Zerstörung von roten Blutkörperchen durch die verschiedenartigsten Einflüsse (vergl. unten) oder durch Injektion von Hämoglobinlösung — eine vermehrte Bildung von Gallenfarbstoff zur Folge haben kann. Es wird dabei nicht nur der Pigmentgehalt der Galle bedeutend vermehrt, sondern es kann sogar unter Umständen Gallenfarbstoff in den Harn übergehen (Ikterus). Nach Injektion von Hämoglobinlösung an einem Hunde, subkutan oder in die Peritonealhöhle, beobachteten Stadelmann und Gorodecki[2]) eine mehr als 24 Stunden andauernde und in einem Falle sogar um 61 p. c. gegenüber der Norm erhöhte Farbstoffausscheidung durch die Galle.

Material der Gallenfarbstoffbereitung.

Ursprung des Bilirubins.

Wenn also das eisenfreie Bilirubin aus dem eisenhaltigen Hämatin entsteht so muss dabei Eisen abgespalten werden. Dieser Vorgang könnte nach folgendem Schema $C_{32}H_{34}N_4O_5Fe + H_2O - Fe = C_{32}H_{36}N_4O_6$ verlaufen. Von besonderem Interesse ist die Frage, in welcher Form oder Verbindung das Eisen abgespalten wird, und ferner, ob es mit der Galle eliminiert werde. Das letztere scheint nicht, wenigstens nicht in grösserem Umfange, der Fall zu sein. Auf je 100 Teile Bilirubin, welche mit der Galle ausgeschieden werden, enthält die letztere nach Kunkel nur 1,4—1,5 Teile Eisen, während 100 Teile Hämatin etwa 9 Teile Eisen enthalten. Es haben ferner Minkowski und Baserin[3]) gefunden, dass die reichliche Gallenfarbstoffbildung, welche bei der Vergiftung mit Arsenwasserstoff vorkommt, nicht von einer Vermehrung des Eisengehaltes der Galle begleitet ist. Die Menge des Eisens in der Galle scheint also nicht

Verhalten des Eisens bei der Gallenfarbstoffbereitung.

[1]) Vergl. Stadelmann, Der Ikterus etc., Stuttgart 1891.

[2]) Vergl. Stadelmann, Der Ikterus.

[3]) Kunkel, Pflügers Arch. **14**; Minkowski u. Baserin, Arch. f. exp. Path. u. Pharm. **23**.

der Menge des Eisens in dem zersetzten Blutfarbstoffe zu entsprechen. Dagegen scheint es, auf Grund der Beobachtungen mehrerer Forscher[1]), als würde das Eisen wenigstens in erster Linie von der Leber als eisenreiche Pigmente oder Proteinstoffe zurückgehalten werden.

In welcher Beziehung steht die Bildung der Gallensäuren zu derjenigen des Gallenfarbstoffes? Entstehen diese beiden Bestandteile der Galle gleichzeitig aus demselben Materiale und kann man also einen bestimmten Zusammenhang zwischen Bilirubin- und Gallensäurebildung in der Leber nachweisen? Die Untersuchungen von Stadelmann lehren, dass dies nicht der Fall ist. Bei gesteigerter Gallenfarbstoffbildung nimmt nämlich die Gallensäurebildung ab, und die Zufuhr von Hämoglobin zur Leber bewirkt zwar eine stark vermehrte Bilirubinbildung, setzt aber gleichzeitig die Gallensäureproduktion stark herab. Die Gallenfarbstoff- und die Gallensäurebildung haben also nach Stadelmann gesonderten Zelltätigkeiten ihren Ursprung zu verdanken.

Beziehung der Gallenfarbstoff- zu der Gallensäurebildung.

Eine Resorption von Galle aus der Leber und ein Übergang von Gallenbestandteilen in Blut und Harn kommt bei gehindertem Abfluss der Galle und überhaupt in den verschiedenen Formen von hepatogenem Ikterus vor. Gallenfarbstoffe können jedoch auch unter anderen Umständen in den Harn übergehen und besonders in den Fällen, in welchen bei Tieren durch Injektion von Wasser oder einer Lösung von gallensauren Salzen, durch Vergiftung mit Äther, Chloroform, Arsenwasserstoff, Phosphor oder Toluylendiamin u. a., wie auch bei Menschen in schweren Infektionskrankheiten, eine Auflösung oder Zerstörung von roten Blutkörperchen stattfindet. Man hat auch vielfach eine Umwandlung von Blutfarbstoff in Gallenfarbstoff anderswo als in der Leber, namentlich in dem Blute, annehmen zu können geglaubt. Eine solche Annahme ist indessen durch die wichtigen Untersuchungen von Minkowski und Naunyn, Afanassiew, Silbermann und besonders von Stadelmann[2]) überhaupt sehr unwahrscheinlich geworden, und für einige der obengenannten Fälle, wie nach Vergiftung mit Phosphor, Toluylendiamin und Arsenwasserstoff, ist sie durch Experimente direkt widerlegt.

Verschiedene Formen von Ikterus.

Der Ikterus ist auch in diesen Fällen hepatogen; er rührt also von einer Resorption von Gallenfarbstoff aus der Leber her, und diese Resorption scheint in den verschiedenen Fällen in etwas verschiedener Weise zustande kommen zu können. So kann die Galle eine zähe Beschaffenheit annehmen, die dem niedrigen Sekretionsdrucke entgegenwirkt und also eine Stauung herbeiführt. In anderen Fällen können vielleicht die feinsten Gallenwege durch krankhafte Schwellung der Leberzellen komprimiert werden, oder es kann ein Katarrh der Gallenwege auftreten, der zu einer Stauung der Galle führt (Stadelmann).

Hepatogener Ikterus.

---

[1]) Vergl. Naunyn u. Minkowski, Arch. f. exp. Path. u. Pharm. **21**; Latschenberger l. c.; Neumann, Virchows Arch. **111** und die Literatur in der Fussnote 2, S. 357.

[2]) Die hierher gehörige Literatur findet man bei Stadelmann, Der Ikterus.

Anhang zur Galle. Gallenkonkremente.

Die in der Gallenblase vorkommenden Konkremente, deren Grösse, Form und Anzahl sehr bedeutend wechseln können, sind je nach der Art und Beschaffenheit desjenigen Stoffes, welcher ihre Hauptmasse bildet, dreierlei Art. Die eine Gruppe von Gallensteinen enthält als Hauptbestandteil Pigmentkalk, die andere Cholesterin und die dritte Kalziumkarbonat und Phosphat. Konkremente der letztgenannten Gruppe sind beim Menschen sehr selten. Die sogen. Cholesterinsteine sind bei ihm die am meisten vorkommenden, während die beim Menschen weniger oft vorkommenden Pigmentkalksteine bei Rindern die häufigsten sind. Verschiedene Arten von Gallensteinen.

Die Pigmentsteine sind beim Menschen im allgemeinen nicht gross; bei Rindern und Schweinen dagegen findet man bisweilen Gallensteine, welche die Grösse einer Walnuss haben oder noch grösser sind. In den meisten Fällen bestehen sie, von anderen Pigmenten abgesehen, überwiegend aus Bilirubinkalk mit nur wenig oder fast keinem Biliverdin. Bisweilen findet man jedoch auch kleine, schwarze oder grünschwarze, metallglänzende Steine, welche überwiegend Bilifuszin nebst Biliverdin enthalten. Eisen und Kupfer scheinen regelmässig in Pigmentsteinen vorzukommen. Auch Mangan und Zink sind einige Male in ihnen gefunden worden. Die Pigmentsteine sind regelmässig schwerer als Wasser. Pigmentsteine.

Die Cholesterinsteine, deren Grösse, Form, Farbe und Struktur sehr wechselnd sein können, sind oft leichter als Wasser. Die Bruchfläche ist radiär kristallinisch oder auch zeigt sie, was sehr gewöhnlich ist, kristallinisch konzentrische Schichte. Die Schnittfläche ist wachsglänzend, und ebenso nimmt die Bruchfläche beim Reiben gegen den Nagel Wachsglanz an. Durch Reibung gegeneinander in der Gallenblase werden sie oft fazettiert oder erhalten andere eigentümliche Formen. Die Oberfläche ist bisweilen wachsähnlich, fast weiss, meistens hat sie aber eine sehr wechselnde Farbe. Sie ist bisweilen glatt, in anderen Fällen rauh und höckerig. Der Gehalt der Konkremente an Cholesterin schwankt von 642 bis 981 p. m. (Ritter)[1]). Neben dem Cholesterin enthalten die Cholesterinsteine bisweilen auch wechselnde Mengen von Pigmentkalk, was ihnen ein sehr wechselndes Aussehen erteilen kann. Cholesterinsteine.

Cholesterin. Die Formel dieses Stoffes, welche noch nicht ganz sichergestellt ist, wird meistens entweder $C_{27}H_{46}O$ (Obermüller) oder $C_{27}H_{44}O$ (Mauthner und Suida) geschrieben.

Schon infolge des Verhaltens der in verschiedener Weise aus dem Cholesterin dargestellten Kohlenwasserstoffe, die man als Cholesteriline, Cholesterone und Cholesterilene bezeichnet hat, glaubte man schon längst auf die zwischen Cholesterin und Terpenen bestehenden Analogien hinweisen zu können. Sowohl die Farbenreaktionen wie die neueren Untersuchungen über Cholesterin.

[1]) Journ. de l'anat. et da la physiol. (par Robin) 1872.

die Konstitution des Cholesterins sprechen auch für die Zugehörigkeit dieses Stoffes zu den Terpenen.

Cholesterin. Konstitution.

Die Konstitution des Cholesterins ist allerdings noch nicht vollständig klargelegt worden; es liegen aber über dieselbe sehr mühsame und eingehende Untersuchungen von vielen Forschern, in erster Linie von Mauthner und Suida, Windaus, Stein, Diels mit Abderhalden[1]) vor. Aus diesen Untersuchungen hat man den Schluss gezogen, dass das Cholesterin ein einwertiger, ungesättigter, sekundärer Alkohol ist, dessen Hydroxylgruppe in einem hydrierten Ring, und zwar zwischen zwei Methylengruppen, steht und welcher ferner eine Isopropylgruppe enthält. Es wird ferner allgemein behauptet, dass das Cholesterin nur eine Doppelbindung enthält, die in einer endständigen Vinylgruppe $CH : CH_2$ sich vorfindet; demgegenüber sind aber E. Molinari und P. Fenaroli[2]) auf Grund des Verhaltens des Cholesterins zu Ozon zu der Ansicht gelangt, dass das Cholesterin zwei doppelte Bindungen enthält. Unter solchen Umständen kann man noch keine Konstitutionsformel des Cholesterins aufstellen; dass es aber ein kompliziertes Terpen darstellt, welches in naher Beziehung sowohl zu dem Reten wie zu den Cholalsäuren steht, dürfte wohl unzweifelhaft sein.

Dihydrocholesterine

Durch Reduktion des Cholesterins mit metallischem Natrium und Amylalkohol erhielten Diels und Abderhalden, wie auch Neuberg und Rauchwerger, ein Dihydrocholesterin, das α-Cholestanol, $C_{27}H_{48}O$. Bei Behandlung in ähnlicher Weise von dem Cholestenon, dem Keton des Cholesterins, erhielten Diels und Abderhalden ein zweites Dihydrocholesterin, das β-Cholestanol, welches R. Willstätter und E. W. Mayer direkt aus dem Cholesterin in ätherischer Lösung durch Reduktion mit Wasserstoff und Platinschwarz gewonnen hatten. Nach O. Diels und K. Linn[3]) entsteht aus dem Cholestenon mit Natrium und Amylalkohol β-Cholestanol, mit Natriumamylat dagegen α-Cholestanol. Die Beziehungen dieser Körper zu einander sind allerdings nicht klar; diese Dihydrocholesterine haben aber ein physiologisches Interesse in Hinblick auf die Frage, ob sie mit dem unten zu besprechenden Koprosterin identisch sind oder nicht. Diese Frage muss man gegenwärtig verneinend beantworten.

β-Cholesterin.

Beim Erhitzen des Cholesterins auf 300—320° geht es nach Diels und Linn[4]), wenn es mit Eisen verunreinigt ist, teils in Cholestenon und teils in ein isomeres Cholesterin, das β-Cholesterin, über. Das letztere kann über das Cholesterylbenzoat durch Verseifung in Cholesterin zurückverwandelt werden.

Vorkommen des Cholesterins.

Das Cholesterin kommt in geringer Menge in fast allen tierischen Säften und Flüssigkeiten vor. Im Harne ist es jedoch nur selten und immer nur in sehr geringer Menge gefunden worden. Es findet sich auch in den verschiedensten Geweben und Organen — besonders reichlich in dem Gehirne und dem Nervensysteme — ferner in Eidottern, Sperma, Wollfett (neben Isocholesterin), in der Hautsalbe, in dem Darminhalte, den Exkrementen und dem Mekonium. Pathologisch kommt es besonders in Gallensteinen, ferner in Atherombälgen, Eiter, Tuberkelmasse, alten Transsudaten, Zystenflüssigkeiten, Auswurf und Geschwülsten vor. Das Cholesterin kommt nicht überall frei, sondern wie

[1]) Die Literatur über Cholesterin findet man bei A. Windaus, Arch. d. Pharm. **246**, Hft. 2 und besonders bei W. Glikin, Bioch. Zentralbl. **7**, S. 372—377.

[2]) Ber. d. d. chem. Gesellsch. **41**.

[3]) Willstätter u. Mayer, Ber. d. d. chem. Gesellsch. **41**, S. 2199; Diels u. Linn ebenda **41**, S. 544.

[4]) Ebenda **41**, 261.

im Wollfett, Blut, Lymphe, Vernix caseosa und Epidermisbildungen zum Teil als Fettsäureester vor. Im Pflanzenreiche hat man mehrere Arten von Cholesterinen, die man Phytosterine nennt, gefunden.

Das Cholesterin, wie es aus warmem Alkohol beim Erkalten auskristallisiert oder in alten Transsudaten und dgl. vorkommt, enthält ein Mol. Kristallwasser, schmilzt nach dem Trocknen in Vacuum bei 148,5° C und stellt ungefärbte, durchsichtige Tafeln dar, deren Ränder und Winkel nicht selten ausgebrochen erscheinen und deren spitze Winkel oft 76° 30′ oder 87° 30′ betragen. In grösserer Menge gesehen, erscheint es als eine weisse, perlmutterglänzende, aus fettig sich anfühlenden Blättchen bestehende Masse. Cholesterinkristalle.

Das Cholesterin ist unlöslich in Wasser, verdünnten Säuren und Alkalien. Von siedender Alkalilauge wird es weder gelöst noch verändert. In siedendem Alkohol löst es sich leicht und kristallisiert beim Erkalten aus. Es löst sich leicht in Äther, Chloroform und Benzol und löst sich ferner auch in flüchtigen und fetten Ölen. Von gallensauren Alkalien wird es auch in geringer Menge gelöst, besser bei Gegenwart von Ölseife (Gerard)[1]. Die Lösungen (in Äther, Chloroform) sind linksdrehend (α) $D = -31{,}12^0$ (konz. = 2 proz. in Ätherlösung). Eigenschaften.

Unter den vielen Verbindungen des Cholesterins ist hier zu nennen der Propionsäureester, $C_2H_5 . CO . O . C_{27}H_{45}$, welcher wegen des Verhaltens der geschmolzenen Verbindung beim Erkalten zur Erkennung des Cholesterins benutzt werden kann. Zur Erkennung des Cholesterins ist sonst sein Verhalten zu konzentrierter Schwefelsäure von grosser Wichtigkeit, indem dabei farbige Produkte gebildet werden. Cholesterinpropionsäureester.

Lässt man ein Gemenge von fünf Teilen Schwefelsäure und einem Teil Wasser auf Cholesterinkristalle einwirken, so werden die letzteren von den Rändern aus erst lebhaft karminrot und dann violett gefärbt. Dieses Verhalten eignet sich gut zur mikroskopischen Erkennung des Cholesterins. Ein anderes, ebenfalls sehr gutes Verfahren zum mikroskopischen Nachweis des Cholesterins besteht darin, dass man erst die, wie oben angegeben, verdünnte Schwefelsäure und dann etwas Jodlösung zusetzt. Die Kristalle werden nach und nach violett, blaugrün und schön blau gefärbt. Mikrochemische Reaktionen.

Salkowskis Reaktion[2]. Löst man Cholesterin in Chloroform und setzt dann ein gleiches Volumen konzentrierter Schwefelsäure zu, so wird die Cholesterinlösung erst blutrot und dann allmählich mehr violettrot, während die Schwefelsäure dunkelrot mit grüner Fluoreszenz erscheint. Giesst man dieselbe Chloroformlösung in eine Porzellanschale, so wird sie violett, ferner grün und zuletzt gelb. Reaktion von Salkowski.

Liebermann-Burchards Reaktion[3]. Man löst das Cholesterin in etwa

[1]) Compt. rend. soc. biol. **58**.

[2]) Pflügers Arch. **6**.

[3]) C. Liebermann, Ber. d. d. chem. Gesellsch. **18**, S. 1804; H. Burchard, Beiträge zur Kenntnis der Cholesterine, Rostock 1899.

Liebermann-Burchards Reaktion.

2 ccm Chloroform und setzt darauf erst 10 Tropfen Essigsäureanhydrid und dann tropfenweise konzentrierte Schwefelsäure hinzu. Das Gemenge wird erst schön rot, dann blau und zuletzt, wenn man nicht zuviel Cholesterin oder Schwefelsäure zugesetzt hat, dauernd schön grün. Bei Gegenwart von sehr wenig Cholesterin kann die Grünfärbung direkt auftreten.

Neuberg-Rauchwergers Reaktion.

Neuberg-Rauchwergers Reaktion[1]). Mit Rhamnose oder noch besser mit δ-Methylfurfurol und konzentrierter Schwefelsäure gibt eine alkoholische Lösung von Cholesterin einen himbeerfarbenen Ring oder nach Mischung der Flüssigkeiten unter Abkühlung eine himbeerfarbene Flüssigkeit. Bei passender Verdünnung sieht man bei spektroskopischer Untersuchung einen Streifen, der kurz vor E scharf beginnt und dessen anderes Ende mit b koinzidiert. Diese Reaktion, bezüglich deren Ausführung auf das Original hingewiesen wird, ist auch dadurch von Interesse, dass man sie ebenfalls mit Gallensäuren, Kampferarten, Abietinsäure und einem Hydrur des Retens erhält.

Lifschütz' Reaktion.

J. Lifschütz' Reaktion[2]). Man löst einige Milligramm Cholesterin in 2—3 ccm Eisessig, fügt ein wenig Benzoylsuperoxyd hinzu und kocht ein- bis zweimal auf. In der abgekühlten Lösung erzeugen 4 Tropfen konz. Schwefelsäure beim Durchschütteln ein reines Grün, welches entweder sofort oder über Violettrot und Blau entsteht. Im Spektrum findet man einen Absorptionsstreifen zwischen C und d und ein breites Band auf D. Bei dieser Reaktion findet eine Oxydation des Cholesterins statt, und Lifschütz[3]) benutzt daher die Eisessig-Schwefelsäurereaktion (Farbe und Spektrum) zum Nachweis von Oxydationsprodukten des Cholesterins in Blut und Geweben.

Reines, trockenes Cholesterin in einem trockenen Probierröhrchen mit 2 bis 3 Tropfen Propionsäureanhydrid über kleiner Flamme geschmolzen, liefert eine Masse, die beim Abkühlen zuerst violett, dann blau, grün, orange, karminrot und zuletzt kupferrot erscheint. Am besten ist es, die Masse an einem Glasstab bis zum neuen Schmelzen zu erhitzen und dann den Glasstab während des Abkühlens vor einem dunklen Hintergrunde zu betrachten (Obermüller[4]).

Schiffs Reaktion.

Schiffs Reaktion. Bringt man ein wenig Cholesterin mit ein paar Tropfen eines Gemenges von 2 bis 3 Vol. konzentrierter Salzsäure oder Schwefelsäure und einem Volumen mässig verdünnter Eisenchloridlösung in eine Porzellanschale und dampft vorsichtig über einer kleinen Flamme zur Trockne ein, so erhält man einen zuerst rotvioletten und dann blauvioletten Rückstand.

Verdunstet man eine kleine Menge Cholesterin mit einem Tropfen konzentrierter Salpetersäure zur Trockne, so erhält man einen gelben Fleck, welcher von Ammoniak und Natronlauge tief orangerot wird (nicht charakteristische Reaktion).

Koprosterin.

Koprosterin nennt Bondzynski ein von ihm aus Menschenfäzes isoliertes Cholesterin, welches, wie es scheint, schon früher in unreinem Zustande von Flint als Sterkorin dargestellt worden ist. Das Koprosterin löst sich in kaltem, absolutem Alkohol und sehr leicht in Äther, Chloroform und Benzol. Es kristallisiert in feinen Nadeln, schmilzt bei 95—96° C, nach Hausmann bei 89—90°, und ist rechtsdrehend, $(\alpha)\ D = +24°$. Es gibt die Farbenreaktionen des Cholesterins, obwohl mit einigen Abweichungen, gibt aber nicht die Reaktion mit Propionsäureanhydrid. Nach Bondzynski und Humnicki ist es ein Dihydrocholesterin, von der Formel $C_{27}H_{48}O$, welches im Darme des Menschen durch Reduktion des gewöhnlichen

[1]) Salkowski-Festschrift 1904.

[2]) Ber. d. d. chem. Gesellsch. **41**.

[3]) Zeitschr. f. physiol. Chem. **50**, **53**, **58** und Ber. d. d. chem. Gesellsch. **41**.

[4]) Zeitschr. f. physiol. Chem. **15**.

Cholesterins entsteht. Nach CH. KUSUMOTO wie auch nach CH. DORÉE und J. A. GARDNER[1]) kommt das Koprosterin auch im Darme des Hundes vor.

Hippokoprosterin ist ein anderes, noch wasserstoffreicheres Cholesterin, welches BONDZYNSKI und HUMNICKI in den Fäzes von Pferden fanden. Die Formel ist nach ihnen $C_{27}H_{54}O$. Nach DORÉE und GARDNER ist es kein tierisches Spaltungsprodukt, sondern ein Bestandteil des als Futter dienenden Grases. Schmelzpunkt 78,5—79,5°. Hippokoprosterin

Isocholesterin hat SCHULZE[2]) ein Cholesterin von der Formel $C_{26}H_{44}O$ genannt, welches im Wollfett vorkommt und infolgedessen in reichlicher Menge in dem sogenannten Lanolin enthalten ist. Gibt die Reaktion von LIEBERMANN-BURCHARD, nicht aber die von SALKOWSKI. Schmelzpunkt 138—138,5°. Sp. Drehung, $(\alpha)\,D = +60°$ in 7-prozentiger Lösung in Äther. Isocholesterin.

Spongosterin $C_{27}H_{48}O$ hat HENZE[3]) ein von ihm aus einem Kieselschwamm isoliertes Cholesterin genannt. Es ähnelt sehr dem Cholesterin, ist aber weder mit ihm noch mit einem Phytosterin identisch. Es gibt die LIEBERMANN-BURCHARDsche Reaktion und ebenso die Reaktion von SALKOWSKI, obwohl mit weniger schön roter Farbe. Die OBERMÜLLERsche Reaktion fällt negativ aus. Schmelzpunkt 123—124°. Spongosterin.

Bombicesterin haben A. MENOZZI und A. MORESCHI[4]) ein von ihnen aus Puppen des Seidenwurmes isoliertes Cholesterin, vom Schmelzpunkte 148° und der sp. Drehung $(\alpha)\,D = -34°$ genannt. Bombicesterin.

Das im Darme vorkommende Cholesterin rührt teils von der Nahrung, teils von der Galle und teils, wie aus dem Inhalte unterbundener Darmschlingen (Ringkot Kap. 9) hervorgeht, auch von den Epithelzellen, bezw. den Sekreten der Darmschleimhaut her. Dass ein Teil des in den Darm gelangenden Cholesterins aus demselben wieder verschwindet, hat KUSUMOTO wahrscheinlich gemacht, wobei es unentschieden bleibt, ob dies durch bakterielle Zersetzung oder durch eine Resorption geschieht. LEVITES[5]) konnte dagegen beim Hunde das eingeführte Cholesterin beinahe quantitativ wieder gewinnen. Das Verhalten des Cholesterins im Stoffwechsel ist nicht näher bekannt; LIFSCHÜTZ glaubt aber mit seiner Farbenreaktion Oxydationsprodukte desselben in Blut und Knochenfett nachgewiesen zu haben. Cholesterin im Darme.

Die Cholesterine gehören zu den sogen. Lipoiden, denen man, wie schon in dem Vorigen (Kap. 1 und 6) angegeben wurde, eine grosse Bedeutung als Bestandteile der äusseren Hülle der Erythrozyten und der Zellen überhaupt zuerkennt. Das Cholesterin ist auch von grossem Interesse, indem es die Hämolyse durch gewisse Stoffe hemmt oder aufhebt und also eine gewisse Schutzwirkung im Tierkörper entfalten kann. Diese Wirkung des Cholesterins, insofern als sie die von RANSOM entdeckte Hemmung der Saponinhämolyse betrifft, wird, wie HAUSMANN gezeigt hat, durch Besetzung der Hydroxylgruppe aufge- Cholesterin und Hämolyse.

[1]) BONDZYNSKI, Ber. d. d. chem. Gesellsch, **29**; B. u. HUMNICKI, Zeitschr. f. physiol. Chem. **22**; FLINT ebenda **23**; P. MÜLLER, ebenda **29**; HAUSMANN, HOFMEISTERS Beiträge **6**. KUSUMOTO, Bioch. Zeitschr. **14**; DORÉE u. GARDNER, Proc. Roy. Soc. London **80**, Ser. B.

[2]) Ber. d. d. chem. Gesellsch. **6**; Journ. f. prakt. Chem. (N. F.) **25** und Zeitschr. f. physiol. Chem. **14**, S. 522. Vergl. auch SCHULZE u. J. BARBIERI, Journ. f. prakt. Chem. (N. F.) **25**, S. 159. Über die Formel des Isocholesterins vergl. man DARMSTÄDTER u. LIFSCHÜTZ, Ber. d. d. chem. Gesellsch. **31** und E. SCHULZE ebenda S. 1200.

[3]) Zeitschr. f. physiol. Chem. **41** u. **55**.

[4]) Zitiert nach chem. Zentralbl. 1908, **I**, S. 1377.

[5]) Zeitschr. f. physiol. Chem. **57**.

hoben. Solche Verbindungen zwischen Cholesterin und Saponinen sind von Madsen und Noguchi und von Windaus[1]) studiert worden.

Zur Darstellung des Cholesterins benützt man am besten die sogenannten Cholesterinsteine. Das erst mit Wasser ausgekochte Pulver wird wiederholt mit Alkohol ausgekocht. Das aus der warm filtrierten Lösung beim Erkalten auskristallisierte Cholesterin kocht man mit einer Lösung von Kalihydrat in Alkohol, um das verunreinigende Fett zu verseifen. Nach dem Verdunsten des Alkohols extrahiert man aus dem Rückstande das Cholesterin mit Äther, wobei die Seifen ungelöst zurückbleiben, filtriert, dunstet den Äther ab und reinigt das Cholesterin durch Umkristallisieren aus Alkohol. Aus Geweben und Flüssigkeiten extrahiert man das Cholesterin erst mit Äther zusammen mit dem Fette und verfährt dann weiter nach Ritter[2]). Das Wesentlichste seiner Methode besteht darin, dass, nach dem Verseifen des Fettes mit Natriumalkoholat und Verdunsten des Alkohols, mit NaCl nach Wasserzusatz eingetrocknet und die getrocknete pulverisierte Masse mit Äther erschöpft wird. Nach Verdunsten des Äthers löst man den Rükstand in möglichst wenig Alkohol und scheidet das Cholesterin durch Wasserzusatz aus. In Transsudaten und pathologischen Gebilden erkennt man es gewöhnlich leicht mit dem Mikroskope.

Darstellung des Cholesterins.

[1]) Ransom, Deutsch. med. Wochenschr. 1901; Hausmann, Hofmeisters Beiträge **6**; Madsen u. Noguchi, Kgl. Dansk. Vidensk. Selskabs Forh. 1904; Windaus, Ber. d. d. chem. Gesellsch. **42**.

[2]) Zeitschr. f. physiol. Chem. **34**.

Neuntes Kapitel.

Die Verdauung.

Die Verdauung hat zur Aufgabe, die zur Ernährung des Körpers brauchbaren Bestandteile der Nahrung von den unbrauchbaren zu trennen und jene in eine Form überzuführen, welche die Aufnahme derselben aus dem Darmkanale ins Blut und ihre Verwendung für die verschiedenen Zwecke des Organismus ermöglicht. Hierzu ist nicht nur eine mechanische, sondern auch eine chemische Arbeit erforderlich. Jene Art von Arbeit, welche wesentlich durch die physikalischen Eigenschaften der Nahrung bedingt ist, besteht in einem Zerreissen, Zerschneiden, Zerquetschen oder Zermalmen der Nahrung, während diese dagegen hauptsächlich das Überführen der Nahrungsstoffe in eine lösliche, resorbierbare Form und die Spaltung derselben in für die tierische Synthese brauchbare, einfachere Verbindungen zur Aufgabe hat. Die Auflösung der Nährstoffe kann in einigen Fällen mit Hilfe von Wasser allein geschehen; in den meisten Fällen dagegen ist eine chemische, durch die sauren oder alkalischen, von den Drüsen abgesonderten Säfte vermittelte Umsetzung und Spaltung hierzu erforderlich. Eine Besprechung der Verdauungsvorgänge vom chemischen Gesichtspunkte aus muss deshalb auch vor allem die Verdauungssäfte, ihre qualitative und quantitative Zusammensetzung wie auch ihre Wirkung auf die Nahrungs- und Genussmittel gelten.

Aufgabe der Verdauung.

I. Die Speicheldrüsen und der Speichel.

Die **Speicheldrüsen** sind teils Eiweissdrüsen (Parotis bei Menschen und Säugetieren, Submaxillaris beim Kaninchen), teils Schleimdrüsen (ein Teil der kleinen Drüsen in der Mundhöhle, die Glandula sublingualis und submaxillaris bei vielen Tieren) und teils gemischte Drüsen (Glandula submaxillaris beim Menschen). Die Alveolen der Albumindrüsen enthalten Zellen, welche reich an Eiweiss sind, aber kein Muzin enthalten. Die Alveolen der Muzindrüsen enthalten muzinreiche, eiweissarme Zellen; daneben kommen aber

Albumin- und Muzindrüsen.

in der Submaxillaris und Sublingualis auch eiweissreiche, in verschiedener Weise angeordnete Zellen vor. Nach den Analysen von OIDTMANN[1]) enthalten die Speicheldrüsen beim Hunde rund 790 p. m. Wasser, 200 p. m. organische und 10 p. m. anorganische Substanzen. Unter den festen Stoffen hat man Muzin und Eiweiss, Nukleoproteide, Nuklein, Enzyme und Zymogene derselben, Extraktivstoffe, Leuzin, Purinbasen und Mineralstoffe gefunden.

Muzinogenähnliche Substanz.

Das Vorkommen eines Muzinogens ist nicht bewiesen. Nach vollständigem Entfernen von allem Muzin fand E. HOLMGREN[2]) in den Submaxillarisdrüsen vom Rinde kein Muzinogen aber ein muzinähnliches Glykonukleoproteid.

Der **Speichel** ist ein Gemenge von den Sekreten der obengenannten Drüsengruppen, und es dürfte deshalb auch passend sein, erst ein jedes der verschiedenen Sekrete für sich und dann den gemischten Speichel zu besprechen.

Der **Submaxillarisspeichel** kann beim Menschen leicht durch Einführung einer Kanüle durch die Papillaröffnung in den WHARTONschen Ausführungsgang aufgefangen werden.

Der Submaxillarisspeichel hat nicht immer dieselbe Zusammensetzung oder Beschaffenheit, was, wie Versuche an Tieren gezeigt haben, wesentlich von den Verhältnissen, unter welchen die Sekretion stattfindet, abhängig ist. Die Absonderung ist nämlich teils — durch in der Chorda tympani verlaufende Fazialisfasern — von dem zerebralen, teils — durch in die Drüse mit den Gefässen hineintretende Fasern — von dem sympathischen Nervensysteme abhängig. In Übereinstimmung hiermit unterscheidet man auch zwei verschiedene Arten von Submaxillarissekret, nämlich Chorda- und Sympathikusspeichel. Hierzu kommt noch eine dritte Art von Speichel, der sogen. paralytische Speichel, welcher nach Vergiftung mit Curare oder nach Durchschneidung der Drüsennerven abgesondert wird.

Verschiedene Arten von Submaxillarisspeichel.

Der Unterschied zwischen Chorda- und Sympathikusspeichel (beim Hunde) bezieht sich hauptsächlich auf die quantitative Zusammensetzung und er besteht darin, dass der weniger reichlich abgesonderte Sympathikusspeichel mehr dickflüssig, zähe und reich an festen Stoffen, besonders Muzin, als der reichlich abgesonderte Chordaspeichel ist. Nach ECKHARD[3]) hat der Chordaspeichel des Hundes ein spez. Gewicht von 1,0039—1,0056 und einen Gehalt von 12 bis 14 p. m. festen Stoffen. Der Sympathikusspeichel dagegen hat ein spez. Gewicht von 1,0075—1,018 mit 16—28 p. m. festen Stoffen. Der Gefrierpunkt des durch elektrische Reizung erhaltenen Chordaspeichels beim Hunde wechselt nach NOLF[4]) bei einem Gehalte von 3,3—6,5 p. m. Salzen und 4,1—11,5 p. m.

Unterschiede zwischen Chorda- und Sympathikusspeichel.

[1]) Zit. nach v. GORUP-BESANEZ, Lehrb. d. physiol. Chem. 4. Aufl., S. 732. Die da angeführten Zahlen: bezw. 790,30, 204,56 und 15,14 geben zusammen nicht 1000, sondern 1010 Teile.

[2]) Upsala Läkaref. Förh. (N. F.) **2**, auch MALYs Jahresb. **27**.

[3]) Zit. nach KÜHNE, Lehrb. d. physiol. Chem. S. 7.

[4]) Vergl. MALYs Jahresb. **31**, S. 494.

organischen Stoffen zwischen $\Delta = -0{,}193^0$ und $-0{,}396^0$, und der osmotische Druck ist durchschnittlich ein wenig höher als die Hälfte des osmotischen Druckes des Blutserums. Der spontan abgesonderte Submaxillarisspeichel ist gewöhnlich etwas verdünnter. Auch andere Forscher, wie Asher und Cutter und Jappelli[1]) haben gefunden, dass der osmotische Druck des Submaxillarisspeichels bedeutend niedriger als der des Blutes ist. Bei Änderung von dem osmotischen Drucke des Blutes wird auch nach Jappelli der osmotische Druck des Speichels in derselben Richtung geändert; der Unterschied zwischem dem Drucke in beiden Flüssigkeiten bleibt jedoch konstant Die Gase des Chordaspeichels sind von Pflüger[2]) untersucht worden. Er fand 0,5—0,8 p. c. Sauerstoff, 0,9—1,0 p. c. Stickstoff und 64,73—85,13 p. c. Kohlensäure bei 0^0 und 760 m. m. Die Hauptmasse der Kohlensäure ist fest chemisch gebunden. Submaxillarisspeichel.

Beim Menschen hat man bisher die zwei obengenannten Arten des Submaxillarissekretes nicht gesondert studieren können. Die Absonderung wird bei ihm durch psychische Vorstellungen, durch Kaubewegungen und durch Reizung der Mundschleimhaut, besonders mit sauer schmeckenden Stoffen, hervorgerufen. Der Submaxillarisspeichel des Menschen ist gewöhnlich klar, ziemlich dünnflüssig, ein wenig fadenziehend und leicht schäumend. Die Reaktion ist gegen Lackmus alkalisch. Das spez. Gewicht ist 1,002—1,003 und der Gehalt an festen Stoffen 3,6—4,5 p. m.[3]). Als organische Bestandteile hat man Muzin, Spuren von Eiweiss und diastatischem Enzym, welch letzteres bei mehreren Tieren fehlt, gefunden. Die anorganischen Stoffe sind Alkalichloride, Natrium- und Magnesiumphosphat nebst Bikarbonaten von Alkalien und Kalzium. Auch Rhodankalium kommt in diesem Speichel vor. Submaxillarisspeichel des Menschen.

Der Sublingualisspeichel. Die Absonderung dieses Speichels steht ebenfalls unter dem Einflusse des zerebralen und des sympathischen Nervensystemes. Der nur in spärlicher Menge abgesonderte Chordaspeichel enthält zahlreiche Speichelkörperchen, ist aber sonst durchsichtig und sehr zähe. Er reagiert alkalisch und hat nach Heidenhain[4]) 27,5 p. m. feste Bestandteile (beim Hunde). Sublingualisspeichel.

Das Sublingualissekret des Menschen ist klar, schleimähnlich, stärker alkalisch als der Submaxillarisspeichel. Es enthält Muzin, diastatisches Enzym und Rhodanalkali.

Der Mundschleim kann nur von Tieren nach dem von Bidder und Schmidt angewendeten Verfahren (Unterbindung der Ausführungsgänge sämtlicher grossen Speicheldrüsen und Absperrung ihres Sekretes von der Mundhöhle) rein gewonnen werden. Die Menge der unter diesen Verhältnissen abgesonderten Flüssigkeit ist (beim Hunde) so äusserst gering, dass die genannten Forscher im Laufe von einer Stunde nicht mehr als etwa 2 g Mundschleim er- Mundschleim.

[1]) Asher u. Cutter, Zeitschr. f. Biol. **40**; Jappelli ebenda **48** u. **51**.

[2]) Pflügers Arch. **1**.

[3]) Vergl. Maly, Chemie der Verdauungssäfte und der Verdauung in L. Hermanns Handb. **5**, T. 2, S. 18. In diesem Artikel findet man auch die einschlägige Literatur.

[4]) Studien d. physiol. Instituts zu Breslau, Heft 4.

halten konnten. Der Mundschleim ist eine dicke, fadenziehende, sehr zähe, muzinhaltige Flüssigkeit, welche reich an Formelementen, vor allem Plattenepithelzellen, Schleimzellen und Speichelkörperchen ist. Die Menge der festen Stoffe in dem Mundschleime des Hundes beträgt nach Bidder und Schmidt[1]) 9,98 p. m.

Der Parotisspeichel. Auch die Absonderung dieses Sekrets wird teils von dem zerebralen Nervensysteme (N. glossopharyngeus) und teils von dem sympathischen vermittelt. Die Absonderung kann durch psychische Einflüsse und durch Reizung der Drüsennerven, sei es direkt (bei Tieren) oder reflektorisch durch chemische oder mechanische Reizung der Mundschleimhaut, hervorgerufen werden. Unter den chemischen Reizmitteln nehmen die Säuren den ersten Rang ein. Das Kauen übt auch einen starken Einfluss auf die Absonderung des Parotissekretes aus, was besonders deutlich bei einigen Pflanzenfressern zu sehen ist.

Parotisspeichel.

Parotisspeichel vom Menschen kann durch Einführen einer Kanüle in den Ductus Stenonianus leicht aufgesammelt werden. Dieser Speichel ist dünnflüssig, schwächer alkalisch als der Submaxillarisspeichel (die ersten Tropfen sind bisweilen neutral oder sauer), ohne besonderen Geruch oder Geschmack. Er enthält ein wenig Eiweiss, aber — was aus dem Baue der Drüse zu erwarten ist — kein Muzin. Er enthält auch ein diastatisches Enzym, welches dagegen bei mehreren Tieren fehlt. Der Gehalt an festen Stoffen schwankt zwischen 5 und 16 p. m. Das spez. Gewicht ist 1,003—1.012. Rhodanalkali scheint, wenn auch nicht konstant, vorzukommen. In menschlichem Parotisspeichel fand Külz[2]) in Maximo 1,46 p. c. Sauerstoff, 3,8 p. c. Stickstoff und im ganzen 66,7 p. c. Kohlensäure. Die Menge der festgebundenen Kohlensäure war 62 p. c.

Parotisspeichel des Menschen.

Die Menge und Zusammensetzung des Speichels sowohl von den Muzin- wie von den Eiweissdrüsen zeigen bei den verschiedenen Tiergattungen Unterschiede, auf die hier nicht näher eingegangen werden kann. Nach Pawlow[3]) und seinen Schülern soll beim Hunde sowohl Menge wie Beschaffenheit des Speichels der verschiedenen Drüsen und des gemischten Speichels in hohem Grade abhängig von der psychischen Erregung aber auch von der Art der in die Mundhöhle eingeführten Stoffe sein, und es findet nach ihnen eine Adaptation der Drüsen für verschiedene mechanische und chemische Reize statt. Unter dem Einflusse von harten und trockenen Nahrungsmitteln sondern die Drüsen eine reichliche Menge Speichel ab, während bei wasserreicher Nahrung die Absonderung bedeutend geringer ist und der Menge des in den Nahrungsmitteln enthaltenen Wassers sich anpassen soll. Eine Ausnahme von dieser Regel macht die Milch, welche eine reichlichere Speichelabsonderung als das Fleisch hervor-

Speichel und dessen Absonderung.

[1]) Die Verdauungssäfte und der Stoffwechsel. Mitau u. Leipzig 1852, S. 5.

[2]) Zeitschr. f. Biol. **23**.

[3]) Arch. internat. de Physiol. I. 1904. Vergl. auch P. Boos, Malys Jahresb. **36**, S. 390 und Neilson und terry, Amer. Journ. of Physiol. **15**, sowie die gegen die Angaben der letzteren gerichtete Arbeit von Mendel u. Underhill, Journ. of biol. Chem. **3**.

ruft. Dies soll aber im Interesse der Verdauung sein, indem nämlich die mit schleimigem Speichel gemischte Milch im Magen nicht zu einer kompakten Masse gerinnt, sondern in feiner verteiltem, leichter verdaulichem Zustande sich ausscheidet. Bei Einwirkung von stark reizenden chemischen Stoffen wird der Speichel in Mengen, welche der Stärke des Reizes entsprechen, abgesondert. Nach Popielski[1]) gilt dies jedoch nur für Reize mittlerer Stärke, indem nach stärkeren Reizen, wie z. B. mit Capsicinlösung, die Menge des Speichels mit zunehmender Menge des Reizmittels abnimmt. Die reizende Substanz wird durch den Speichel verdünnt und die Mundhöhle wird nach Pawlow gleichsam ausgewaschen. Eingabe von Säuren ruft nach Pawlow die Absonderung eines dünnen, muzinarmen Speichels in solcher Menge vor, die zur Neutralisation der Säure erforderlich ist. Diese Annahme stimmt jedoch nicht mit den Beobachtungen von Popielski, welcher ausserdem fand, dass isomolekulare Säurelösungen die Absonderung gleicher Speichelmengen hervorrufen und dass bei Anwendung von isoprozentigen Säuren die Speichelmenge in umgekehrtem Verhältnisse zu dem Molekulargewichte der Säure steht. Popielski bestreitet auch die von Pawlow behauptete Anpassung der Speichelabsonderung (beim Hunde) an die Art des Reizmittels und die Art der Nahrung. Für den Menschen hat man auch eine Anpassung der Speichelsekretion an das Bedürfnis angenommen, die Angaben hierüber sind jedoch nicht einstimmig[2]).

Anpassung der Speichelabsonderung.

Der gemischte Mundspeichel ist beim Menschen eine farblose, schwach opalisierende, ein wenig fadenziehende, leicht schäumende Flüssigkeit ohne besonderen Geruch oder Geschmack. Er ist von Epithelzellen, Schleim- und Speichelkörperchen, oft auch von Residuen der Nahrung getrübt. Wie der Submaxillaris- und der Parotisspeichel überzieht er sich an der Luft mit einer aus Kalziumkarbonat mit ein wenig organischer Substanz bestehenden Haut oder wird allmählich etwas trübe. Die Reaktion ist regelmässig alkalisch auf Lackmus. Die Stärke der Alkaleszenz schwankt indessen so bedeutend, nicht nur bei verschiedenen Individuen, sondern auch bei demselben Individuum zu verschiedenen Tageszeiten, dass die Angaben über die mittlere Alkaleszenz wenig belehrend sind. Nach Chittenden und Ely entspricht sie einer Lösung von 0,8 p. m. Na_2CO_3, nach Cohn einer von 0,2 p. m. Nach Foa ist die wirkliche Alkalinität (OH-Ionen-Konzentration) stets bedeutend geringer als die titrimetrisch gefundene, und die elektrometrisch bestimmte Reaktion ist sehr annähernd neutral. Die Reaktion kann auch sauer sein, was nach Sticker einige Zeit nach den Mahlzeiten der Fall sein soll, eine Angabe, die jedoch wenigstens nicht für alle Individuen zutrifft. Das spez. Gewicht schwankt zwischen 1,002 und 1,008 und die Menge der festen Stoffe zwischen 5—10 p. m. Nach Cohn[3])

Gemischter Mundspeichel.

[1]) Pflügers Arch. **127.**

[2]) Vergl. Zebrowski, Pflügers Arch. **110**; C. H. Neilson mit D. H. Lewis, Journ. of biol. Chem. **4**, mit M. H. Scheele ebenda **5**.

[3]) Chittenden u. Ely, Ber. d. d. chem. Gesellsch. **16**, ref. S. 974; Chittenden u. Richards, Amer. Journ. of Physiol. **1**, 1898; Foa, Compt. rend. soc. biol. **58**; Sticker, Zit. nach Zentralbl. f. Physiol. **3**, S. 237; Cohn, Deutsche med. Wochenschr. 1900.

ist Δ als Mittel $= -0{,}20^0$ und der Gehalt an NaCl als Mittel 1,6 p. m. Die festen Stoffe bestehen, abgesehen von den schon genannten Formbestandteilen, aus Eiweiss, Muzin, Oxydasen[1]), den zwei Enzymen Ptyalin und Maltase und Mineralstoffen. Auch Harnstoff soll ein normaler Bestandteil des Speichels sein. Die Mineralstoffe sind Chloralkalien, Bikarbonate von Alkalien und Kalzium, Phosphate, Spuren von Sulfaten, Nitriten, Ammoniak und Rhodanalkali, dessen Menge nach Munk und anderen rund etwa 0,1 p. m. beträgt. Bei Nichtrauchern hat man kleinere Mengen 0,03—0,04 p. m. gefunden (Schneider, Krüger), während bei Gewohnheitsrauchern die Rhodanmenge bis auf 0,2 p. m. steigen kann (Fleckseder)[2]).

Gemischter Speichel.

Der Nachweis des Rhodanalkalis, welches, wenn auch nicht ganz konstant, in dem Speichel des Menschen und einiger Tiere vorkommt, kann leicht in der Weise geführt werden, dass der Speichel mit Salzsäure angesäuert und dann mit einer sehr verdünnten Lösung von Eisenchlorid versetzt wird. Der Kontrolle halber muss dabei jedoch, bei Gegenwart von sehr kleinen Mengen, eine andere Probe mit derselben Menge angesäuerten Wassers und Eisenchlorid damit verglichen werden. Andere Methoden sind von Gscheidlen, Solera und Ganassini angegeben worden. Die quantitative Bestimmung kann man nach der Methode von J. Munk[3]) ausführen.

Nachweis des Rhodanalkalis.

Ptyalin oder Speicheldiastase nennt man das amylolytische Enzym des Speichels. Dieses Enzym findet sich in dem Speichel des Menschen[4]), aber nicht in dem aller Tiere, insbesondere nicht bei den typischen Karnivoren. Es kommt nicht nur bei Erwachsenen, sondern auch bei neugeborenen Kindern vor. Den Angaben von Zweifel entgegen, soll dies nach Berger[5]) nicht nur für die Parotisdrüse sondern auch für die Muzindrüsen Geltung haben.

Ptyalin.

Beim Pferde enthält der Speichel (Parotisspeichel) nach H. Goldschmidt[6]), nicht fertiges Ptyalin, sondern das Zymogen desselben, während bei anderen Tieren und beim Menschen das Ptyalin bei der Sekretion aus dem Zymogen entsteht. Beim Pferde wird das Zymogen beim Kauen der Speisen in Ptyalin übergeführt, und der Anstoss hierzu scheint von Bakterien auszugehen. Durch Ausfällung mit Alkohol geht das Zymogen ebenfalls in Ptyalin über.

Das Ptyalin ist bisher nicht in reinem Zustande isoliert worden. Am reinsten erhält man es nach der Methode von Cohnheim[7]), welche darin besteht, dass man es erst mit Kalziumtriphosphat mechanisch niederreist, dann

Ptyalin.

---

[1]) Bogdanow-Beresowski, Zit. nach Bioch. Zentralbl. **2**, S. 653.

[2]) Munk, Virchows Arch. **69**; Schneider, Amer. Journ. of Physiol. **5**; Krüger, Zeitschr. f. Biol. **37**; Fleckseder, Zentralbl. f. inn. Med. 1905. Bezüglich Schwankungen in dem Gehalte des Speichels an verschiedenen Bestandteilen, auch Rhodan, vergl. man Fleckseder l. c. und Tezner, Arch. intern. de Physiol. **2**.

[3]) Gscheidlen, Malys Jahresb. **4**; Solera, vergl. ebenda **7** u. **8**; Munk l. c.; Ganassini, Bioch. Zentralbl. **2**, S. 361.

[4]) Über Schwankungen in dem Ptyalingehalte des menschlichen Speichels vergl. man Hofbauer, Zentralbl. f. Physiol. **10** und Chittenden u. Richards l. c.; Schüle, Malys Jahresb. **29**; Tezner l. c.

[5]) Zweifel, Unters. über den Verdauungsapparat der Neugeb., Berlin 1874; Berger vergl. Malys Jahresb. **30**, S. 399.

[6]) Zeitschr. f. physiol. Chem. **10**.

[7]) Virchows Arch. **28**.

den Niederschlag mit Wasser auswäscht, wobei das Ptyalin vom Wasser gelöst wird, und endlich mit Alkohol fällt. Zum Studium oder zur Demonstration der Wirkungen desselben kann man einen Wasser- oder Glyzerinauszug der Speicheldrüsen oder einfacher den Speichel selbst benutzen. Reindarstellung des Ptyalins.

Das Ptyalin ist wie andere Enzyme durch seine Wirkung charakterisiert. Diese besteht darin, dass es Stärke in Dextrine und Zucker überführt. Über den hierbei stattfindenden Vorgang herrscht dieselbe Unklarheit wie über die Zuckerbildung aus Stärke überhaupt (vergl. oben S. 218); die Natur des hierbei entstehenden Zuckers ist dagegen sicher bekannt. Während man längere Zeit den aus Stärke und Glykogen entstehenden Zucker als Traubenzucker bezeichnete, zeigten nämlich erst Seegen und O. Nasse, dass diese Annahme nicht richtig war. Musculus und v. Mering zeigten darauf, dass der bei der Einwirkung von Speichel, Pankreasferment und Diastase auf Stärke und Glykogen gebildete Zucker zum allergrössten Teil aus Maltose besteht, was später von Brown und Heron bestätigt wurde. Endlich haben auch E. Külz und J. Vogel[1]) den Beweis geliefert, dass bei der Saccharifikation der Stärke und des Glykogens Isomaltose, Maltose und etwas Glukose in je nach der Fermentmenge und der Versuchsdauer etwas wechselnden Mengen entstehen. Die Glukosebildung rührt indessen nur von einer Invertierung der Maltose durch die Maltase her (Tebb, Röhmann und Hamburger)[2]). Zuckerbildung.

Über die Wirkung des Ptyalins bei verschiedener Reaktion liegen zahlreiche Untersuchungen vor[3]). Natürlicher, alkalisch reagierender Speichel wirkt kräftig, aber nicht so kräftig wie neutralisierter. Noch kräftiger kann der Speichel unter Umständen bei äusserst schwach saurer Reaktion wirken, und nach Chittenden und Smith wirkt er besser, wenn man so viel Salzsäure zusetzt, dass das vorhandene Eiweiss damit gesättigt wird, als wenn man einfach neutralisiert. Wenn aber das so gebildete Säureeiweiss einen gewissen Gehalt übersteigt, so wird die diastatische Wirkung abgeschwächt. Zusatz von Alkali zu dem Speichel setzt die diastatische Wirkung herab, durch Neutralisation mit einer Säure, auch Kohlensäure, wird aber die verzögernde oder hemmende Wirkung des Alkalis aufgehoben. Nach Schierbeck wirkt die Kohlensäure auch in neutralen Flüssigkeiten befördernd, nach Ebstein dagegen in der Regel hemmend ein. Sowohl organische wie anorganische Säuren können, in genügender Menge zugesetzt, die Wirkung des diastatischen Enzymes vollständig hemmen. Ptyalinwirkung.

[1]) Seegen, Zentralbl. f. d. med. Wiss. 1876 und Pflügers Arch. **19**; Nasse ebenda **14**; Musculus u. v. Mering, Zeitschr. f. physiol. Chem. **2**; Brown u. Heron, Annal. d. Chem. u. Pharm. **199** u. **204**; Külz u. Vogel, Zeitschr. f. Biol. **31**.

[2]) Tebb, Journ. of Physiol. **15**; Röhmann, Ber. d. d. chem. Gesellsch. **27**; Hamburger, Pflügers Arch. **60**.

[3]) Vergl. Hammarsten, Malys Jahresb. **1**; Chittenden u. Griswold ebenda **11**; Langley, Journ. of Physiol. **3**; Nylén, Malys Jahresb. **12**; Chittenden u. Ely ebenda; Langley u. Eves, Journ. of Physiol. **4**; Chittenden u. H. Smith, Yale College. Studies. **1**, New Haven 1885; Schlesinger, Virchows Arch. **125**; Schierbeck, Skand. Arch. f. Physiol. **3**; Ebstein u. C. Schulze, Virchows Arch. **134**; Kübel, Pflügers Arch. **76**.

Derjenige Säuregrad, bei welchem diese Wirkung eintritt, ist nicht für eine bestimmte Säure stets derselbe, sondern er hängt von dem Fermentgehalte ab, und zwar so, dass derselbe Säuregrad bei höherem Fermentgehalte ceteris paribus schwächer hemmend als bei einem niedrigeren Fermentgehalte wirkt. Von besonderer physiologischer Bedeutung ist in dieser Hinsicht die Salzsäure, welche schon in sehr geringer Menge, 0,03 p. m., die Zuckerbildung verhindern kann. Die Salzsäure hat übrigens nicht nur die Fähigkeit, die Zuckerbildung zu verhindern, sondern sie zerstört auch, wie Langley, Nylén u. a. gezeigt haben, das Enzym gänzlich, was mit Rücksicht auf die physiologische Bedeutung des Speichels von Wichtigkeit ist. Nach Roger und Simon[1]) soll allerdings das Ptyalin durch den sauren Magensaft nicht zerstört, sondern nur in seiner Wirkung gehindert werden, denn der in solcher Weise unwirksam gemachte Speichel soll durch eine kleine Menge frischen Speichels oder Pankreassaftes reaktiviert werden können. Die zur Stütze dieser Behauptung mitgeteilten Versuche sind indessen nicht so eindeutig, dass sie eine solche Annahme gestatten. Bezüglich der Wirkung des Speichels ist es ferner von Interesse, dass die gekochte Stärke (der Kleister) rasch, die ungekochte dagegen nur langsam verzuckert wird. Verschiedene Arten von ungekochter Stärke werden übrigens ungleich rasch umgesetzt.

Einfluss der Reaktion auf die Wirkung des Ptyalins.

Über die Geschwindigkeit, mit welcher das Ptyalin wirkt, liegen mehrere Reihen von Untersuchungen vor, wobei man, wie bei Prüfung der Enzymwirkungen im allgemeinen, bisher meistens als Mass der Geschwindigkeit nicht die verschiedenen Zeiten gleicher chemischer Wirkung, sondern die in gleichen Zeiten umgesetzten Substanzmengen gewählt hat. Wenn auch die Resultate bisweilen etwas divergieren, hat man jedoch hierbei als hauptsächlichste Resultate folgendes gefunden. Die Geschwindigkeit wächst, wenigstens unter sonst günstigen Verhältnissen, mit der Enzymmenge und, bis etwas über $+40^0$ C, mit steigender Temperatur. Über das Gesetz, nach welchem die Wirkung mit der Enzymmenge steigt, ist man jedoch nicht einig. Fremde Zusätze wie Metallsalze[2]) üben eine verschiedene Wirkung aus. Einige Salze wirken ausschliesslich und schon in kleinen Mengen ($HgCl_2$ z. B. schon bei Gegenwart von nur 0,05 p. m.) vollständig hemmend. Andere wirken dagegen befördernd, und dies scheint von den Salzen des Speichels zu gelten. Nach Guyenot soll nämlich der Speichel um so schwächer wirken, je mehr er durch Dialyse von seinen Salzen befreit worden ist. Durch Zusatz von Salzen kann der dialysierte Speichel wieder aktiviert werden, besonders durch Zusatz von Kalzium- oder Kaliumchlorid. Nach Roger[3]) scheint die Gegenwart von Phosphaten auch ein Bedingnis für die Wirkung des Speichels zu sein. Die

Geschwindigkeit der Speichelwirkung.

[1]) Compt. rend. soc. biol. **62**.

[2]) Vergl. hierüber besonders O. Nasse in Pflügers Arch. **11** und Chittenden und Painter, Yale College. Studies. **1**, New Haven 1885; Kübel, Pflügers Arch. **76**; J. B. Patten u. P. G. Stiles, Amer. Journ. of Physiol. **17**.

[3]) E. Guyenot, Compt. rend. soc. biol. **63**; H. Roger ebenda **65**.

Menge des zugesetzten Salzes ist jedoch hierbei für die Wirkung des Speichels von besonderer Bedeutung, und ein Salz, welches in kleiner Menge fördernd wirkt, kann in grösseren hemmend wirken. Ein Beispiel hierfür liefert das $MgSO_4$, aber die Angaben über sowohl dieses Salz wie andere sind leider nicht genug übereinstimmend. Pepton kann nach CHITTENDEN und SCHMIDT u. a. günstig auf die Zuckerbildung einwirken. Die Anhäufung der amylolytischen Zersetzungsprodukte wirkt dagegen hemmend auf die Wirkung des Speichels ein. Dies hat vor allem SH. LEA[1]) durch besondere Versuche bewiesen. Er hat nämlich Parallelversuche mit Verdauung im Reagenzglase und im Dialysator angestellt und dabei gefunden, dass bei Entfernung der amylolytischen Zersetzungsprodukte durch Dialyse nicht nur die Zuckerbildung rascher von statten ging, sondern auch bedeutend mehr Maltose und weniger Dextrin gebildet wurden. Speichelwirkung.

Um die Wirkung des Speichels oder des Ptyalins auf Stärke zu zeigen, kann man die drei gewöhnlichen Zuckerproben, die MOORESche oder die TROMMERsche Probe oder die Wismutprobe benutzen (vergl. Kap. 4). Dabei ist es jedoch der Kontrolle halber notwendig, den Kleister und den Speichel zuerst auf die Abwesenheit von Zucker zu prüfen. Man kann auch durch Prüfung mit Jod die stufenweise Umwandlung der Stärke in Amidulin, Erythrodextrin und Achroodextrin verfolgen. Nachweis der Ptyalinwirkung.

Die Maltase kommt in dem Speichel in nur geringer Menge vor. Sie führt die Maltose in Glukose über. Nach STICKER[2]) hat der Speichel auch die Fähigkeit, aus dem schwefelhaltigen Öle von Rettich, Radischen, Zwiebel und einigen anderen Küchengewächsen Schwefelwasserstoff abzuspalten.

Die quantitative Zusammensetzung des gemischten Speichels muss natürlich aus mehreren Gründen, nicht nur infolge individueller Verschiedenheiten, sondern auch infolge einer bei verschiedenen Gelegenheiten ungleichen Beteiligung der verschiedenen Drüsen an der Sekretion nicht unbedeutend wechseln können. Als Beispiele von der Zusammensetzung des menschlichen Speichels werden hier einige Analysen angeführt. Die Zahlen beziehen sich auf 1000 Teile. (Folgt Tabelle S. 430.) Zusammensetzung des Speichels.

Die Menge des während 24 Stunden vom Menschen abgesonderten Speichels lässt sich nicht genau bestimmen, ist aber von BIDDER und SCHMIDT zu 1400 bis 1500 g berechnet worden. Am lebhaftesten ist die Absonderung während der Mahlzeit. Nach den Berechnungen und Bestimmungen von TUCZEK[3]) soll beim Menschen 1 g Drüse während des Kauens etwa 13 g Sekret im Laufe von einer Stunde liefern können. Diese Zahl stimmt mit den bei Tieren pro 1 g Drüse gefundenen Mittelzahlen, 14,2 g beim Pferde und 8 g bei Rindern, ziemlich genau überein. Die Menge des Sekretes pro eine Stunde kann also 8—14mal grösser als die ganze Drüsenmasse sein, und es gibt wohl Menge des abgesonderten Speichels.

[1]) Journal of Physiol. **11**.

[2]) Münch. med. Wochenschr. **43**.

[3]) BIDDER u. SCHMIDT l. c., S. 13; TUCZEK, Zeitschr. f. Biol. **12**.

		Berzelius	Jacubowitsch	Frerichs	Tiedemann und Gmelin	Herter	Lehmann	Hammerbacher [1])
	Wasser	992,9	995,16	994,1	988,3	994,7		994,2
	Feste Stoffe	7,1	4,84	5,9	11,17	5,3	3,5—8,4 in filtriertem Speichel	5,8
Zusammensetzung des Speichels.	Schleim und Epithel	1,4	1,62	2,13				2,2
	Lösliche organ. Substanz (Ptyalin älterer Forscher)	3,8	1,34	1,42		3,27		1,4
	Rhodanalkali		0,06	0,10			0,064—0,09	0,04
	Salze	1,9	1,82	2,19		1,30		2,2

1000 Teile Asche von menschlichem Speichel enthielten in den Analysen von Hammerbacher 457,2 Kali, 95,9 Natron, 50,11 Eisenoxyd, 1,55 Magnesiumoxyd, 63,8 Schwefelsäure (SO_3), 188,48 Phosphorsäure (P_2O_5) und 183,52 Chlor.

auch, soweit bisher bekannt, im ganzen Körper kaum eine Drüse — die Nieren nicht ausgenommen — deren absondernde Fähigkeit unter physiologischen Verhältnissen diejenige der Speicheldrüsen übertrifft. Da aber die Speichelsekretion unter verschiedenen Verhältnissen eine sehr verschiedene ist, hat man keine sicheren Angaben über die Grösse derselben. Eine ausserordentlich reichliche Speichelabsonderung ruft das Pilokarpin hervor, während das Atropin dagegen die Absonderung aufhebt.

Dass die Speichelabsonderung, selbst wenn man von solchen Stoffen wie Ptyalin, Muzin u. dergl. absieht, kein einfacher Filtrationsprozess ist, geht aus vielen Verhältnissen, unter denen die folgenden als Beispiele zu nennen sind, hervor. Die Speicheldrüsen haben eine spezifische Fähigkeit, gewisse Substanzen wie z. B. Kaliumsalze (Salkowski)[2]), Jod- und Bromverbindungen, dagegen nicht andere, wie z. B. Eisenverbindungen und Glukose, zu eliminieren. Der Speichel wird ferner, wenn die Absonderung durch allmählich gesteigerte Reizung rascher und in grösserer Menge geschieht, reicher an festen Stoffen als bei mehr langsamer und weniger ausgiebiger Sekretion (Heidenhain), und endlich steigt auch mit wachsender Absonderungsgeschwindigkeit der Salzgehalt bis zu einem gewissen Grade an (Heidenhain, Werther, Langley und Fletcher, Novi)[3]).

Speichelabsonderung.

Wie die Absonderungsvorgänge im allgemeinen, so ist also auch die Absonderung des Speichels an besondere, in den Zellen verlaufende Prozesse ge-

[1]) Zeitschr. f. physiol. Chem. **5**. Die übrigen Analysen sind zitiert nach Maly, Chem. der Verdauungssäfte in Hermanns Handb. d. Physiol. **5**, T. 2, S. 14.

[2]) Virchows Arch. **53**.

[3]) Heidenhain, Pflügers Arch. **17**; Werther ebenda **38**; Langley u. Fletcher, Proc. Roy. Soc. **45**, und besonders Philos. trans. Roy. Soc. London **180**; Novi, Arch. f. (Anat. u.) Physiol. 1888.

bunden. Die Art dieser in den Zellen bei der Absonderung verlaufenden chemischen Vorgänge ist noch unbekannt.

Die physiologische Bedeutung des Speichels. Durch seinen Reichtum an Wasser ermöglicht der Speichel nicht nur die Einwirkung gewisser Stoffe auf die Geschmacksorgane, sondern er wird auch ein wahres Lösungsmittel für einen Teil der Nahrungsstoffe. Die Bedeutung des Speichels für das Kauen ist besonders bei Pflanzenfressern auffallend, und ebenso unzweifelhaft steht es fest. dass der Speichel das Schlucken wesentlich erleichtert. In dieser Hinsicht ist namentlich der muzinhaltige Speichel von Bedeutung, und die Pawlowsche Schule behauptet, dass auch in dieser Hinsicht die Sekretion dem Bedürfnisse sich anpasst. Der Speichel ist ferner auch dadurch von Bedeutung, dass er zum Ausspülen der Mundhöhle dient und dadurch zu einem Schutzmittel des Körpers gegen schädliche oder körperfremde, in die Mundhöhle hineingelangte Stoffe wird. Die Fähigkeit, Stärke in Zucker umzuwandeln, kommt nicht dem Speichel aller Tiere zu und sie hat bei verschiedenen Tieren eine ungleiche Intensität. Beim Menschen, dessen Speichel kräftig verzuckernd wirkt, kann eine Zuckerbildung aus (gekochter) Stärke unzweifelhaft schon in der Mundhöhle stattfinden. Inwieweit aber diese Wirkung, wenn der Bissen in den Magen gelangt ist, fortwährend zur Geltung kommen kann, hängt von der Geschwindigkeit, mit welcher der saure Magensaft in die verschluckten Speisen hineindringt und mit denselben sich vermischt, wie auch von dem Mengenverhältnisse des Magensaftes und der Speisen in dem Magen ab. Die reichlichen Mengen Wasser, die man mit dem Speichel verschluckt, müssen wieder resorbiert werden und in das Blut übergehen und sie müssen also in dem Körper einen intermediären Kreislauf durchmachen. In dem Speichel besitzt also der tierische Organismus ein kräftiges Mittel, während der Verdauung einen vom Darmkanal zum Blute gehenden, die gelösten oder fein verteilten Stoffe mitführenden Flüssigkeitsstrom zu unterhalten. Die Beziehungen des Speichels oder der Speicheldrüsen zu der Absonderung des Magensaftes sollen in dem nächsten Abschnitte erwähnt werden.

Physiologische Bedeutung des Speichels.

Speichelkonkremente. Der sog. Zahnstein ist gelb, grau, gelbgrau, braun oder schwarz und hat eine geschichtete Struktur. Er kann mehr als 200 p. m. organische Substanz, darunter Muzin, Epithel und Leptothrixketten enthalten. Die Hauptmasse der anorganischen Bestandteile besteht aus Kalziumkarbonat oder Phosphat. Die Speichelsteine, deren Grösse sehr, von der Grösse kleiner Körnchen bis zu derjenigen einer Erbse oder noch mehr (man hat einen Speichelstein von 18,6 g Gewicht gefunden) wechseln kann, enthalten ebenfalls eine wechselnde Menge, 50—380 p. m., organische Substanz, welche bei der Extraktion der Steine mit Salzsäure zurückbleibt. Der Hauptbestandteil der anorganischen Substanz ist Kalziumkarbonat.

Speichelkonkremente.

II. Die Drüsen der Magenschleimhaut und der Magensaft.

Seit alters her unterscheidet man zwei verschiedene Arten von Drüsen in der Magenschleimhaut. Die einen, welche in grösster Verbreitung vorkommen und besonders im Fundus die bedeutendste Grösse haben, nennt man Fundusdrüsen, auch Labdrüsen oder Pepsindrüsen. Die anderen, welche in

der Pylorusgegend vorkommen, werden Pylorusdrüsen, bisweilen auch, obzwar unrichtig, Schleimdrüsen genannt. Die Verteilung dieser zwei Formen von Drüsen in der Magenschleimhaut ist jedoch bei verschiedenen Tieren eine wesentlich verschiedene. Die Magenschleimhaut ist sonst in ihrer ganzen Ausdehnung mit einem einschichtigen Epithel bekleidet, welches, wie man annimmt, durch eine schleimige Metamorphose des Protoplasmas den Magenschleim produziert.

Drüsen der Magenschleimhaut

Die **Fundusdrüsen** enthalten zwei Arten von Zellen: adelomorphe oder Hauptzellen uud delomorphe oder Belegzellen, die letzteren früher allgemein auch Labzellen, Pepsinzellen, genannt. Diese zwei Arten von Zellen bestehen aus einem eiweissreichen Protoplasma; ihr Verhalten zu Farbstoffen scheint aber darauf hinzudeuten, dass die Eiweissstoffe beider nicht identisch sind. Die Kerne dürfen wohl hauptsächlich aus Nuklein bestehen. Neben den nun genannten Bestandteilen enthalten die Fundusdrüsen, ausser ein wenig Fett und Cholesterin, als mehr spezifische Bestandteile, mehrere Enzyme oder deren Zymogene.

Fundusdrüsen.

Die **Pylorusdrüsen** enthalten Zellen, welche im allgemeinen als den oben genannten Hauptzellen der Fundusdrüsen nahe verwandt betrachtet werden. Früher glaubte man in diesen Drüsen einen grösseren Gehalt an Muzin annehmen zu können, aus welchem Grunde sie auch Schleimdrüsen genannt wurden. Nach Heidenhain beteiligen sie sich jedoch, abgesehen von dem Epithel der Ausführungsgänge, in keinem nennenswerten Grade an der Schleimbildung, welche, seiner Ansicht gemäss, von dem die Schleimhaut auskleidenden Epithel vermittelt werden soll. Die Pylorusdrüsen sind ebenfalls zymogenführende Drüsen. Von Mineralstoffen sind in der Magenschleimhaut Alkalichloride, Alkaliphosphat und Kalziumphosphat gefunden worden.

Pylorusdrüsen.

Bei der Verdauung der Magenschleimhaut mit Pepsinchlorwasserstoffsäure hat Liebermann[1]) einen sauer reagierenden Rückstand erhalten, der auffallenderweise kein Nuklein enthalten, sondern nur aus lezithinhaltigem Eiweiss, Lezithalbumin, bestehen soll, eine Angabe, die einer Nachprüfung bedürftig ist. Diesem Lezithalbumin schreibt er eine grosse Bedeutung bei der Absonderung der Salzsäure zu.

Der **Magensaft.** Durch die Beobachtungen von Helm und Beaumont an Menschen mit Magenfisteln wurde der Anstoss zum Anlegen von Magenfisteln an Tieren gegeben und diese Operation wurde auch zum ersten Male 1842 von Bassow[2]) an einem Hunde ausgeführt. An einem Menschen führte Verneuil im Jahre 1876 diese Operation mit glücklichem Erfolge aus. In neuerer Zeit hat namentlich Pawlow[3]) um die Vervollkommnung der Magenfisteloperation an Tieren und das Studium der Magensaftabsonderung sich sehr verdient gemacht.

Magensaft.

[1]) Pflügers Arch. **50**.

[2]) Helm, Zit. nach Maly in Hermanns Handb. **5**, T. 2, S. 39; Beaumont, Neue Versuche und Beobacht. über d. Magensaft, Übersetz. von Luden, Leipzig 1834; Bassow, zit. nach Maly a. a. O., S. **38**; Verneuil, vergl. Ch. Richet, Du Suc gestrique chez l'homme etc., Paris 1878, S. 158.

[3]) Pawlow, Die Arbeit der Verdauungsdrüsen, Wiesbaden 1898, wo die Arbeiten seiner Schüler auch besprochen sind. Vergl. ferner: Ergebn. der Physiol. **1**, Abt. 1.

Die allermeisten Untersuchungen nicht nur über die Magenverdauung, sondern über die Verdauung überhaupt basieren auf Untersuchungen an Hunden und demnächst an Menschen, und aus dem Grunde bezieht sich auch, wo nicht anders besonders angegeben wird, die in diesem Kapitel gegebene Darstellung der Verdauungslehre auf die Verhältnisse bei Hunden und Menschen.

Die Absonderung des Magensaftes ist nicht kontinuierlich. Sie kommt nur durch psychische Einflüsse wie auch durch Einwirkung besonderer Stoffe auf die Schleimhaut des Magens oder des Darmes zustande. Die eingehendsten Untersuchungen über die Sekretion des Magensaftes (beim Hunde) rühren von Pawlow und seinen Schülern her.

Um einen reinen, von Speichel und Speiseresten freien Magensaft zu gewinnen, haben sie ausser der Magenfistel auch eine Ösophagusfistel angebracht, durch welche die verschluckte Nahrung, ohne in den Magen zu gelangen, zusammen mit dem Speichel herausfällt, wodurch eine Scheinfütterung möglich wird. In dieser Weise wird es möglich, den Einfluss des psychischen Momentes einerseits und der direkten Einwirkung der Nahrung auf die Magenschleimhaut andererseits gesondert zu studieren. Nach einem ursprünglich von Heidenhain angegebenen, später von Pawlow und Chigin verbesserten Verfahren ist es ihnen auch gelungen, durch partielle Resektion des Fundusteiles des Magens einen Blindsack, einen „kleinen Magen", zu erzeugen, in welchem die Sekretionsvorgänge studiert werden können, während die Verdauung im übrigen Magen im Gange ist. In dieser Weise war es ihnen möglich die Einwirkung verschiedener Nahrung auf die Sekretion zu studieren. Untersuchungsmethoden von Pawlow.

Die wesentlichsten Ergebnisse der Untersuchungen von Pawlow und seinen Schülern sind folgende. Mechanische Reizung der Schleimhaut ruft keine Sekretion hervor. Ebensowenig vermögen mechanische Reize der Mundschleimhaut eine reflektorische Erregung der sekretorischen Nerven des Magens auszulösen. Es gibt zwei Momente, welche die Sekretion hervorrufen, nämlich das psychische Moment — das leidenschaftliche Verlangen nach Speisen und das Gefühl der Befriedigung und Wonne bei ihrem Genusse, wie auch die, die Geruchs- und Geschmacksorgane angenehm beeinflussenden Reize — und das chemische Moment, die Einwirkung gewisser chemischen Substanzen auf die Magenschleimhaut. Das erste Moment soll das wichtigste sein. Die unter seinem Einflusse auftretende, durch Vagusfasern vermittelte Sekretion tritt früher als die durch chemische Reizmittel vermittelte auf, aber immer erst nach einer Pause von mindestens $4^1/_2$ Minuten. Diese Sekretion ist reichlicher aber weniger anhaltend als die „chemische"; sie liefert einen mehr sauren und kräftiger wirkenden Saft als diese. Als chemische Reizmittel, die von der Magenschleimhaut aus reflektorisch die Sekretion auslösen, wirken Wasser (schwache Wirkung) und gewisse noch unbekannte Extraktivstoffe, die im Fleisch und Fleischextrakt, in nicht reinem Pepton und auch, wie es scheint, in der Milch enthalten sind. Zu den stark safttreibenden Mitteln gehört auch, wie Herzen und Radzikowski[1]) u. a. fanden, der Alkohol. Über die Wirkung von Chlornatrium und Alkalikarbonaten sind die Angaben etwas strittig. Dass die Alkalikarbonate die Absonderung verlangsamen oder hemmen, hat man vielfach angegeben; nach neueren Arbeiten[2]) Magensaftabsonderung beim Hunde.

[1]) Pflügers Arch. **84**, S. 513.

[2]) Vergl. H. Rozenblat, Bioch. Zeitschr. **4**; Mayeda ebenda **2**; P. Pimenow, Bioch. Zentralbl. **6**; Lönnquist, Malys Jahresb. **36**.

scheint aber sowohl für die Karbonate wie für das Chlornatrium die Konzentration einen bestimmten Einfluss auzuüben, so dass schwächere Kozentrationen indifferent oder hemmend, etwas stärkere dagegen sekretionsbefördernd wirken. Die Angaben differieren jedoch etwas. Bitterstoffe, vor der Mahlzeit gegeben, können in kleinen Mengen die Absonderung vermehren, während sie in grösserer Menge hemmend wirken (Borissow, Strashesko[1]). Das Fett wirkt verzögernd auf das Auftreten der Sekretion und setzt sowohl die Menge des Saftes wie den Enzymgehalt desselben herab. Durch die „psychische" Sekretion können an sich nicht als chemische Reizmittel wirkende Substanzen, wie z. B. Hühnereiweiss, verdaut werden, um dann in zweiter Hand durch ihre Zersetzungsprodukte eine chemische Sekretion zu erzeugen.

Absonderung.

Die Mengen des während der Verdauung abgesonderten Saftes sind den Mengen der Nahrung proportionell, und die Magensaftabsonderung kann auch nach der Art der Nahrung sich ändern. Diese Wirkung der verschiedenen Nahrungsmittel kann für Fleisch, Brot und Milch in folgender Weise in absteigender Reihe geordnet werden.

Wirkung verschiedener Nahrung.

Azidität	Verdauungsfähigkeit	Dauer der Absonderung
1. Fleisch	Brot	Brot
2. Milch	Fleisch	Fleisch
3. Brot	Milch	Milch

Die Azidität ist also am grössten bei Fleisch- und am niedrigsten bei Brotfütterung, der Enzymgehalt dagegen am grössten bei Brotnahrung usw.

Die Sekretion im Magen kann auch vom Dünndarme aus beeinflusst werden, und in dieser Weise soll nach den Untersuchungen von Pawlow und seinen Schülern das Fett wirken. Das Fett wirkt reflektorisch, durch Einwirkung auf die Duodenalschleimhaut, hemmend auf die Absonderung des Saftes und die Verdauung ein. Bei Hunden soll durch Zugabe von Fett (Öl) zu einer stärkehaltigen Nahrung die Absonderung des Magensaftes während der ganzen Verdauungsperiode unterdrückt bleiben, und in gleicher Weise wirkt das Fett in Verbindung mit Eiweissnahrung, mit dem Unterschiede jedoch, dass die hemmende Wirkung des Fettes in diesem Falle nur in den ersten Stunden der Verdauung zur Geltung kommt. Nach Piontkowski[2]) sollen die Ölseifen im Gegensatz zu dem Neutralfett stark safttreibende Eigenschaften besitzen, und dies ist nach ihm der Grund, warum etwa 5—6 Stunden nach der Mahlzeit, bei Fettnahrung, die Saftsekretion sich einstellt, denn gerade in dieser Zeit soll es zur Seifenbildung kommen. Nach Frouin rufen die Speisen vom Darme aus eine Magensaftabsonderung hervor, welche noch fortdauert, nachdem die Wirkung des psychischen Reizes schon aufgehört hat. Zu ähnlichen Resultaten gelangte auch Leconte[3]), welcher übrigens der chemischen Sekretion, der psychischen

Fett und Magensaftabsonderung.

[1]) Borissow, Arch. f. exp. Path. u. Pharm. **51**; Strashesko, vergl. Bioch. Zentralbl. **4**, S. 148.

[2]) Vergl. Bioch. Zentralbl. **3**, S. 660.

[3]) Frouin, Compt. rend. soc. biol. **53**; Leconte, La Cellule **17**.

gegenüber, eine weniger untergeordnete Bedeutung zuerkennt als Pawlow getan hat.

Von nicht geringem Interesse ist das Verhalten der verschiedenen Teile des Magens bei der Sekretion. In dieser Hinsicht haben die Arbeiten von Pawlow und seinen Schülern Gross und Krshyschkowsky[1]) gelehrt, dass das Fleisch und seine Extraktivstoffe ebenso wie die Verdauungsprodukte und die Milch hauptsächlich, wenn nicht ausschliesslich, von der pylorischen Abteilung des Magens aus wirken, während sie von dem Fundusteile aus unwirksam sind. Der Alkohol soll jedoch auch von dem Fundusteile aus wirken. In naher Beziehung zu dem nun Gesagten steht die Beobachtung von Edkins, derzufolge in dem Pylorusteile des Magens eine Substanz, ein „Prosekretin", enthalten sein soll, welches durch Säure und einige andere Stoffe, in ein „Sekretin" d. h. in eine Substanz umgewandelt wird, welche, in das Blutgefässsystem hineingelangt, eine Sekretion von Magensaft hervorruft. Ein Sekretin für die Magensaftabsonderung soll nach Hemmeter[2]) auch in den Speicheldrüsen produziert werden. Exstirpation sämtlicher Speicheldrüsen beim Hunde hat nämlich eine bedeutend verminderte Absonderung von Magensaft zur Folge, wogegen die intravenöse oder peritoneale Einführung von einem Extrakte auf Speicheldrüsen vom Hunde eine Magensaftabsonderung hervorrufen soll.

Pylorusteil und Sekretion.

Über die Magensaftabsonderung beim Menschen liegen nur wenige sichere Angaben vor. Den älteren Angaben gemäss können bei ihm die Reizmittel von mechanischer, thermischer und chemischer Art sein. Zu den chemischen Reizmitteln rechnet man Alkohol und Äther, welche jedoch in zu grosser Konzentration keine physiologische Sekretion, sondern die Transsudation einer neutralen oder schwach alkalischen Flüssigkeit hervorrufen. Es gehören hierher ferner angeblich gewisse Säuren, auch Kohlensäure, Neutralsalze, Fleischextrakt, Gewürze und andere Stoffe. Die Angaben hierüber sind aber leider sehr unsicher und einander widersprechend.

Absonderung des Magensaftes.

Von besonderem Interesse ist die Frage, inwieweit die von der Pawlowschen Schule beobachteten Verhältnisse auf den Menschen übertragbar sind. Man hat nunmehr recht viele Beobachtungen hierüber gesammelt[3]) und im grossen und ganzen stimmen sie mit den an Hunden gewonnenen Erfahrungen überein. So kann auch beim Menschen eine psychische Magensaftabsonderung zustande kommen, und man hat auch beobachtet, dass dieselbe durch Affekte zum Stillstand gebracht werden kann. Wie beim Hunde kommt auch beim Menschen nach einer Scheinfütterung eine Sekretion zustande und zwar nach einer Pause,

Magensaftabsonderung beim Menschen.

[1]) O. Gross, Bioch. Zentralbl. **5**, S. 669; K. Krshyschkowsky, Malys Jahresb. **36**, S. 403.

[2]) J. S. Edkins, Journ. of Physiol. **34**; J. Hemmeter, Bioch. Zeitschr. **11**.

[3]) Hornborg, Malys Jahresb. **33**, S. 547; Umber, Berlin. klin. Wochenschr. 1905 Nr. 3; Cade u. Latarjet, Compt. rend. soc. biol. **57**; H. Kaznelson, Pflügers Arch. **118**; H. Bogen ebenda **117**; A. Bickel, Deutsch. med. Wochenschr. **32** und Malys Jahresb. **36**, S. 411.

deren Länge in einzelnen Fällen etwas verschieden gewesen ist, in einigen Fällen aber wie beim Hunde nach Fleischfütterung etwa 5 Minuten betrug. Kauen von indifferenten Stoffen ist ohne eigentliche Einwirkung, wogegen auf die Geruchs- oder Geschmacksorgane einwirkende Stoffe erregend wirken. Umber hat ausserdem beobachtet, dass nach Einführung eines Nahrungsklysmas in das Rektum eine Sekretion von Magensaft reflektorisch angeregt werden kann.

Sowohl aus den Beobachtungen von Hornborg und Umber wie auch aus den etwas älteren von Schüle, Troller, Riegel und Scheuer[1]) scheint es, als würde beim Menschen die psychische Sekretion hinter der durch Einführung von Nahrung oder wohlschmeckenden Stoffen zustande kommenden stehen. Dass die Verarbeitung der Nahrung in der Mundhöhle die Sekretion wesentlich beeinflusst, steht fest; wie aber diese Einwirkung zustande kommt, darüber ist man nicht einig. Als das Wesentlichste betrachten einige die Wirkung des hierbei abgesonderten und verschluckten Speichels, andere das Kauen und wiederum andere die chemische Einwirkung und die Erregung der Geschmacksorgane.

Absonderung beim Menschen.

Bezüglich der Einwirkung des Speichels fand Hemmeter, dass nach Exstirpation der Speicheldrüsen Einführung in den Magen von gekautem, mit Hundespeichel durchgetränktem Futter keine besondere Wirkung auf die Saftabsonderung hatte. Auf der anderen Seite hat Frouin[2]) beobachtet, dass beim Hunde Einführung von Speichel in den grossen Magen auf die Absonderung in dem kleinen Magen (vergl. S. 433) günstig wirkt und sowohl die Azidität wie die Verdauungsfähigkeit des Saftes vermehrt. Diese Wirkung rührt nach Frouin nicht von dem Alkali des Speichels her.

Die qualitative und quantitative Zusammensetzung des Magensaftes. Der Magensaft, welcher beim Menschen nur sehr selten rein und frei von Residuen der Nahrung oder von Schleim und Speichel gewonnen werden kann, ist eine klare oder nur sehr wenig trübe, beim Menschen fast farblose Flüssigkeit von einem faden, säuerlichen Geschmack und stark saurer Reaktion. Als Formelemente enthält er Drüsenzellen oder deren Kerne, Schleimkörperchen und mehr oder weniger veränderte Zylinderepithelzellen.

Magensaft.

Die saure Reaktion des Magensaftes rührt von freier Säure her, welche, wie die Untersuchungen von C. Schmidt, Richet u. a. gelehrt haben, wenn der Magensaft rein und frei von Nahrungsmitteln ist, ausschliesslich oder fast ausschliesslich aus Salzsäure besteht. In dem reinen Magensafte von nüchternen Hunden hat indessen Contejean[3]) regelmässig Spuren von Milchsäure gefunden. Nach der Aufnahme von Nahrung, besonders nach einer kohlehydratreichen Mahlzeit, kann Milchsäure in reichlicherer Menge, bisweilen auch Essigsäure und Buttersäure, vorkommen. Bei neugeborenen Hunden ist die Säure im Magen

[1]) Die Literatur findet man bei Umber l. c.

[2]) Compt. rend. soc. biol. 62.

[3]) Bidder u. Schmidt, Die Verdauungssäfte etc., S. 44 u. f.; Richet l. c.; Contejean, Contributions à l'étude de la physiol. de l'estomac, Thèses Paris 1892 (F. Alcan).

nach Gmelin[1]) Milchsäure. Der Gehalt des Magensaftes an freier Salzsäure ist nach Pawlow und seinen Schülern beim Hunde 5—6 p. m. und bei der Katze als Mittel 5,20 p. m. HCl. Beim Menschen hatte man früher schwankende, regelmässig viel niedrigere Werte erhalten. Seitdem man aber nunmehr Gelegenheit gehabt hat, reinen Magensaft von Menschen zu untersuchen, hat man (Umber, Hornborg, Bickel, Sommerfeld)[2]) auch dessen Gehalt an Salzsäure gleich 4—5 p. m. gefunden. Dass wenigstens ein kleiner Teil der Salzsäure des Magensaftes nicht frei im gewöhnlichen Sinne, sondern an organische Substanz gebunden ist, kann wohl nicht bezweifelt werden. Der auf physikalischem Wege gefundene Wert für die Säuremenge im Magensafte soll nach P. Fränckel[3]) fast identisch mit der titrimetrisch gefundenen Menge sein. Säuren des Magensaftes.

Als organischen Hauptbestandteil enthält der ganz frische Magensaft (vom Hunde) eine sehr komplizierte Substanz (wohl Substanzgemenge), die beim Sieden gerinnt und bei starkem Abkühlen des Saftes sich abscheidet. Diese Substanz wird von einigen (Nencki und Sieber und Pawlow) als den Träger mehrerer Fermentwirkungen des Magensaftes, also sowohl der Pepsin- wie der Labwirkung betrachtet. Sie enthält Lezithin und Chlor und liefert als Spaltungsprodukte Nukleoproteid, Albumose, Nukleinbasen und Pentose (Nencki und Sieber)[4]). Organischer Hauptbestandteil.

Das spez. Gewicht des Magensaftes ist niedrig, 1,001—1,010. Dem entsprechend ist der Magensaft auch arm an festen Stoffen. Ältere Analysen des Magensaftes von Menschen, Hund und Schaf haben C. Schmidt[5]) ausgeführt. Da indessen diese Analysen nur auf unreinen Magensaft sich beziehen, sind sie von untergeordnetem Wert. R. Rosemann[6]), welcher den nach Scheinfütterung abgesonderten Magensaft des Hundes untersucht hat, fand als Mittel 4,22 p. m. feste Stoffe, darunter 1,32 p. m. Mineralstoffe und rund 2,90 p. m. organische Substanz. Der Gehalt an Stickstoff war in einem Falle 0,36, in einem anderen 0,54 p. m. und der Gehalt an HCl etwa 5,6 p. m. Die Asche bestand zum allergrössten Teil, 980 à 990 p. m., aus Chloralkalien. Nencki und Sieber[7]) fanden in dem reinen Magensafte des Hundes als Mittel 3,06 p. m. feste Stoffe. Rhodanwasserstoff fand Nencki[8]) in einer Menge von 5 mg im Liter. Eigenschaften.

In der Asche des menschlichen Magensaftes nach Scheinfütterung fand A. Albu[9]) 356,2 p. m. K_2O, 226,5 p. m. Na_2O und 497,3 p. m. Cl. Die

[1]) Pflügers Arch. **90** u. **103**.

[2]) Vergl. Richet l. c.; Contejean l. c.; Verhaegen, „La Cellule“ 1896 u. 1897; P. Sommerfeld, Bioch. Zeitschr. **9** und im übrigen Fussnote 3, S. 435 und die Literatur über Salzsäurebestimmung im Mageninhalte weiter unten.

[3]) Zeitschr. f. exp. Path. u. Therap. **1**.

[4]) Zeitschr. f. physiol. Chem. **32**.

[5]) l. c.

[6]) Pflügers Arch. **118**.

[7]) Zeitschr. f. physiol. Chem. **32**.

[8]) Ber. d. d. chem. Gesellsch. **28**.

[9]) Zeitschr. f. exp. Path. u. Therap. **5**.

Menge der wasserunlöslichen Salze war 23,9 p. m. Bei Hyperazidität fand er fast dieselbe Zusammensetzung.

Die neben der freien Salzsäure physiologisch wichtigsten Bestandteile des Magensaftes sind das Pepsin, das Lab und eine Lipase.

Das **Pepsin.** Dieses Enzym findet sich, mit Ausnahme von einigen Fischen, bei allen bisher darauf untersuchten Rückgratstieren.

Das Pepsin kommt bei erwachsenen Menschen und neugeborenen Kindern vor. Bei neugeborenen Tieren ist dagegen das Verhalten etwas verschieden. Während bei einigen Pflanzenfressern, wie dem Kaninchen, das Pepsin schon vor der Geburt in der Schleimhaut vorkommt, fehlt dieses Enzym dagegen bei der Geburt gänzlich bei den bisher untersuchten Fleischfressern, dem Hunde und der Katze.

Vorkommen des Pepsins.

Bei mehreren Evertebraten sind auch Enzyme, welche in saurer Lösung proteolytisch wirken, gefunden worden. Dass diese Enzyme indessen wenigstens nicht bei allen Tieren mit dem gewöhnlichen Pepsin identisch sind, dürfte unzweifelhaft sein. Nach Klug und Wróblewski[1]) sollen selbst die bei Menschen und verschiedenen höheren Tieren gefundenen Pepsine etwas verschiedenartig sein, was nach den Erfahrungen des Verfassers sehr wahrscheinlich ist. In verschiedenen Pflanzen und tierischen Organen kommen übrigens Enzyme vor, die auch bei saurer Reaktion wirken aber trotzdem nicht mit dem Pepsin identisch sind. Dem Pepsin sehr nahestehend ist jedenfalls das nur bei saurer Reaktion wirkende eiweisslösende Enzym bei Nepenthes. Ein dem Trypsin oder Erepsin (vergl. Abschnitte IV und III) mehr nahestehendes Enzym ist dagegen das Pseudopepsin Glaessners, welches nach ihm als alleiniges peptisches Enzym in dem Pylorusteile vorkommen soll. Das Pseudopepsin, dessen Existenz von Klug bestritten wurde, während andere (Reach, Pekelharing) das Vorkommen desselben in der Schleimhaut bestätigten, kann jedoch nach den Erfahrungen des Verfassers weder das einzige noch das vorherrschende peptische Enzym des Pylorusteiles sein. Nach Glaessner wirkt es auch bei neutraler und alkalischer Reaktion und liefert als Spaltungsprodukt u. a. Tryptophan. Nach Bergmann[2]) soll es mit dem Erepsin (s. unten) identisch sein. Zu den Enzymsubstanzen der Magenschleimhaut gehört auch das von Weinland[3]) entdeckte sog. Antipepsin, welches auf die Pepsinverdauung hemmend wirkt und, wie einige annehmen, die Selbstverdauung der Schleimhaut verhüten soll.

Pepsinähnliche Enzyme.

Das Pepsin ist ebensowenig wie andere Enzyme mit Sicherheit in reinem Zustande isoliert worden. Das von Brücke und Sundberg dargestellte Pepsin verhielt sich den meisten Eiweissreagenzien gegenüber negativ und zeigte trotzdem eine ungemein kräftige Wirkung, weshalb es als verhältnismässig sehr

[1]) Klug, Pflügers Arch. **60**; Wróblewski, Zeitschr. f. physiol. Chem. **21**.

[2]) Glaessner, Hofmeisters Beiträge **1**; Klug, Pflügers Arch. **92**; Reach, Hofmeisters Beiträge **4**; Pekelharing, Arch. des scienc. biol. St. Pétersbourg **11**, Pawlow-Festband 1904; Bergmann, Skand. Arch. f. Physiol. **18**.

[3]) Zeitschr. f. Biol. **44**.

rein betrachtet wird. Als das wahre Enzym bezeichnen Schoumow-Simanowski, Nencki und Sieber die durch Abkühlung des Magensaftes sich abscheidende, chlorhaltige Substanz. Dass dieser Niederschlag kein chemisches Individuum darstellt und folglich nicht das Pepsin sein kann, geht jedoch aus den Untersuchungen von Pekelharing hervor. Während das Pepsin nach Nencki und Sieber reich an Phosphor ist und Nukleoproteid enthält, war nämlich das Pepsin Pekelharings phosphorfrei und lieferte kein Nukleoproteid. Friedenthal und Miyamota[1]) haben übrigens auch gezeigt, dass das Pepsin nach Abspaltung des Nukleinkomplexes (und auch des Eiweisses) noch wirksam ist. Da das Pepsin leicht von Eiweissstoffen mit ausgefällt wird und mit solchen sich verbindet, ist es schwer zu entscheiden, ob das Pepsin eine Eiweisssubstanz ist, und die Frage nach der Natur des Pepsins ist also noch ebensowenig wie die nach der Natur anderer Enzyme endgültig entschieden. Wie man es bisher kennt, ist das Pepsin, wenigstens in unreinem Zustande, löslich in Wasser und Glyzerin. Von Alkohol wird es gefällt, aber nur langsam zerstört. In wässeriger Lösung wird seine Wirkung durch Erhitzen zum Sieden rasch vernichtet. Nach Biernacki[2]) wird das Pepsin in neutraler Lösung bei $+ 55^0$ C zerstört. In trockenem Zustande kann man es dagegen über 100^0 C erhitzen, ohne dass es unwirksam wird. Bei Gegenwart von 2 p. m. HCl in der Lösung ist kurzdauerndes Erhitzen auf eine Temperatur von $+ 55^0$ C ohne Einwirkung, und die Verbindung mit Säure ist also widerstandfähiger als das freie Pepsin (Grober)[3]). Bei $+ 65^0$ wird das Pepsin dagegen beim Erhitzen während 5 Minuten in der sauren Lösung zerstört. Bei Zusatz von Peptonen oder gewissen Salzen wird seine Wirkung beim Erhitzen während derselben Zeit erst bei $+ 70^0$ C vernichtet.

Natur des Pepsins.

Natur und Eigenschaften des Pepsins.

Für das Verhalten des Pepsins beim Erhitzen seiner sauren Lösung ist also sowohl der Säuregrad wie die Dauer des Erwärmens und der Gehalt der Lösung an anderen Stoffen von Bedeutung. Wenn man eine saure (0,2 % HCl) Infusion auf Kalbsmagen tagelang bei etwa 40^0 oder bei 45^0 während weniger als 24 Stunden erwärmt, so wird allerdings das Pepsin z. Teil vernichtet; aber man kann in dieser Weise eine Infusion erhalten, welche noch Eiweiss verdaut aber keine labende Wirkung zeigt (Hammarsten)[4]). Das Pepsin verschiedener Tiere verhält sich indessen hierbei etwas verschieden, und das Pepsin des Hechtmagens wird bei $37—40^0$ sehr rasch zerstört.

Einwirkung von Säure und Wärme.

Gegen Alkali, nicht nur Alkalihydroxyde und Karbonate sondern auch gegen die Hydroxyde der alkalischen Erden ist das Pepsin ausserordentlich

[1]) Brücke, Wien. Sitz.-Ber. **43**; Sundberg, Zeitschr. f. physiol. Chem. **9**; Schoumow-Simanowski, Arch. f. exp. Path. u. Pharm. **33**; Pekelharing, Zeitschr. f. physiol. Chem. **22** u. **35**; Nencki u. Sieber ebenda **32**; Friedenthal u. Miyamota, Zentralbl. f. Physiol. **15** S. 785.

[2]) Zeitschr. f. Biol. **28**.

[3]) Arch. f. exp. Path. u. Pharm. **51**.

[4]) Zeitschr. f. physiol. Chem. **56**.

empfindlich und wird von ihnen leicht unwirksam gemacht. Wenn die Alkaleinwirkung nicht zu stark gewesen ist, kann, wie PAWLOW und TICHOMIROW[1]) gezeigt haben, das Enzym zum Teil durch Säurezusatz reaktiviert werden, wenn man den grössten Teil (etwa $^4/_5$) der Alkaleszenz durch Säurezusatz vermindert und dann erst nach einigen Stunden mehr Säure zusetzt. Setzt man die ganze Säuremenge auf einmal zu, so findet die Reaktivierung nicht statt.

Einwirkung von Alkali.

Die einzige Eigenschaft, welche das Pepsin charakterisiert, ist die, dass es in saurer, aber nicht in neutraler oder alkalischer Lösung Eiweissstoffe unter Bildung von Albumosen, Peptonen und anderen Produkten löst.

Die Methoden zur Darstellung eines verhältnismässig reinen Pepsins gründen sich zum Teil auf der Eigenschaft desselben, von fein verteilten Niederschlägen anderer Stoffe, wie Kalziumtriphosphat oder Cholesterin, mit niedergerissen zu werden. Hierauf gründen sich auch die ziemlich umständlichen Methoden von BRÜCKE und SUNDBERG. PEKELHARING benutzt im wesentlichen die Dialyse und Ausfällung mit 0,2 p. m. HCl.

Darstellung des Pepsins.

Durch Extraktion mit Glyzerin kann man sehr haltbare Pepsinlösungen erhalten, aus denen das Enzym neben viel Eiweiss durch Alkohol gefällt werden kann. Durch Infusion der Magenschleimhaut eines Tieres mit angesäuertem (2—5 p. m. HCl) Wasser kann man auch kräftig wirkende Lösungen erhalten. Dies ist aber nunmehr überflüssig, weil man nach dem Vorgange PAWLOWS reinen Magensaft erhalten kann und weil es ferner nunmehr sehr kräftig wirkende käufliche Pepsinpräparate gibt.

Die Wirkung des Pepsins auf Eiweiss. Bei neutraler oder alkalischer Reaktion ist das Pepsin unwirksam; in saurer Flüssigkeit löst es dagegen geronnene Eiweissstoffe. Dabei quillt das Eiweiss stets auf und wird durchsichtig, bevor es gelöst wird. Ungekochtes Fibrin quillt in einer Säure von 1 p. m. HCl zu einer gallertähnlichen Masse, löst sich aber bei Zimmertemperatur im Laufe von ein paar Tagen nicht. Nach Zusatz von ein wenig Pepsin wird dagegen diese gequollene Masse bei Zimmertemperatur rasch gelöst. Hartgesottenes Eiweiss, in dünnen Scheiben mit scharfen Rändern zerschnitten, wird im Laufe von mehreren Stunden von verdünnter Säure (2—4 p. m. HCl) bei Körpertemperatur nicht merkbar verändert. Bei gleichzeitiger Gegenwart von Pepsin werden dagegen die Ränder bald hell und durchsichtig, abgestumpft und gequollen und das Eiweiss löst sich allmählich.

Wirkung einer sauren Pepsinlösung auf Eiweiss.

Aus dem oben von dem Pepsin Gesagten folgt, dass Eiweiss als Mittel zum Nachweis von Pepsin in einer Flüssigkeit benutzt werden kann. Es kann hierzu Rinderfibrin ebenso gut wie gesottenes Hühnereiweiss, das letztere in Form von Scheibchen mit scharfen Rändern, verwendet werden. Da aber das Fibrin auch bei Zimmertemperatur leicht verdaut wird, während die Pepsinprobe mit Hühnereiweiss Körpertemperatur erfordert, und da die Probe mit Fibrin auch etwas empfindlicher ist, so wird sie oft der Probe mit Hühnereiweiss vorgezogen. Wenn von der „Pepsinprobe“ ohne weiteres gesprochen wird, ist darunter auch oft die Probe mit Fibrin zu verstehen.

Pepsinprobe.

Diese Probe erheischt jedoch ein wenig Vorsicht. Das Fibrin soll Rinderfibrin und nicht Schweinefibrin sein, weil letzteres gar zu leicht von verdünnter

[1]) Zeitschr. f. physiol. Chem. **54**.

Säure allein gelöst wird. Das ungekochte Rinderfibrin kann ebenfalls, wenn auch regelmässig erst nach längerer Zeit, von Säure allein ohne Pepsin gelöst werden. Bei Versuchen mit ungekochtem Faserstoff bei Zimmertemperatur muss deshalb auch stets eine Kontrolleprobe mit einer anderen Portion desselben Fibrins und Säure allein ausgeführt werden. Bei Körpertemperatur, bei welcher das ungekochte Fibrin leichter von Säure allein gelöst wird, ist es am besten, ein für allemal nur mit gekochtem Fibrin zu arbeiten.

Bestimmung des Pepsins.

Da man das Pepsin bisher noch nie mit Sicherheit in reinem Zustande dargestellt hat, ist es auch nicht möglich, die absolute Menge des Pepsins in einer Flüssigkeit zu bestimmen. Man kann nur den relativen Pepsingehalt zweier oder mehrerer Flüssigkeiten miteinander vergleichen, und dabei kann man auf verschiedene Weise verfahren.

Verfahren von Brücke.

Das älteste Verfahren, dasjenige von Brücke, besteht darin, dass die zwei zu vergleichenden Pepsinlösungen je mit einer Salzsäure von 1 p. m. in bestimmten Verhältnissen verdünnt werden, so dass man, wenn der Pepsingehalt jeder ursprünglichen Lösung gleich 1 gesetzt wird, von jeder Lösung die Verdünnungsgrade $p = 1$, $^1/_2$, $^1/_4$, $^1/_8$, $^1/_{16}$ usw. erhält. Es werden dann alle Proben mit je einer Fibrinflocke oder Scheibe aus hartgesottenem Eiweiss beschickt und der Anfang, bezw. der Abschluss der Verdauung in jeder Probe notiert. Aus der Geschwindigkeit der Verdauung wird der relative Pepsingehalt berechnet, und zwar so, dass wenn die Proben $p. = ^1/_4$, $^1/_8$, $^1/_{16}$ der einen Reihe ebenso rasch wie die Proben $p. = 1$, $^1/_2$, $^1/_4$ der anderen verdaut werden, jene als von Anfang an etwa 4 mal so reich an Pepsin wie diese berechnet werden. Grützner[1]) hat diese Probe dadurch verbessert, dass er mit Karmin gefärbtes Fibrin benützt und durch Vergleich mit Karminlösungen von bekannter Verdünnung die Geschwindigkeit der Verdauung kolorimetrisch beurteilt.

Methode von Mett.

Die Methode von Mett. Man saugt flüssiges Hühnereiweiss in Glasröhrchen von 1 à 2 mm Durchmesser auf, koaguliert das Eiweiss in den Röhrchen durch Erhitzen auf + 95° C, schneidet die letzteren dann scharf ab, legt zwei Röhrchen in je ein Probierröhrchen mit ein paar ccm saurer Pepsinlösung hinein, lässt bei Körpertemperatur verdauen und misst nach einiger Zeit, gewöhnlich 10 Stunden, die lineare Grösse der verdauten Schichte des Eiweisses in den verschiedenen Proben, wobei zu beachten ist, dass die Länge der an jedem Ende verdauten Schicht nie mehr als 6—7 mm betragen darf. Die Pepsinmengen in den zu vergleichenden Proben verhalten sich wie die Quadrate der Millimeter-Eiweisssäule, die in gleicher Zeit in den Proben gelöst wurden. Waren z. B. in der einen 2 mm und in der anderen 3 mm Eiweiss gelöst, so verhielten sich die Pepsinmengen wie 4 : 9. Wenn es um ausgeleerten Mageninhalt sich handelt, welcher reich an Stoffen sein kann, die störend auf die Pepsinverdauung einwirken, muss die Flüssigkeit erst mit Verdauungssalzsäure passend verdünnt werden (Nierenstein und Schiff)[2]).

Andere Methoden.

Gegen dieses, sehr viel angewandte Verfahren sind jedoch von mehreren Seiten Einwände erhoben worden und es ist in der Tat sehr unsicher. Huppert und E. Schütz messen die relativen Pepsinmengen aus den unter bestimmten Verhältnissen gebildeten Mengen sekundärer Albumosen, letztere mit dem Polariskope bestimmt. J. Schütz bestimmt den Gesamtalbumosenstickstoff, und Spriggs[3]) hat in der Änderung der Viskosität ein Mass der Pepsinmenge zu finden versucht.

Volhards Methode.

Volhard und Löhlein[4]) benutzen zur Pepsinbestimmung eine saure Kaseinlösung und bestimmen nach Fällung mit Natriumsulfat den Säuregrad in dem Filtrate sowohl der ursprünglichen Kontrollelösung wie der verdauten Proben. Das Kasein wird von dem Sulfate als Säureverbindung ausgefällt und das von dem Niederschlage getrennte Filtrat enthält also weniger Säure als die ursprüngliche Lösung. In dem Masse, als die Verdauung weiter fortschreitet, wird weniger Substanz von dem Sulfate ausgefällt, und der Säuregrad des salzhal-

---

[1]) Grützner, Pflügers Arch. **8** u. **106**. Vergl. auch. A. Korn, Über Methoden Pepsin quantitativ zu bestimmen. Inaug.-Dissert. Tübingen 1902.

[2]) Mett bei Pawlow l. c., S. 31; Nierenstein u. Schiff, Berlin. klin. Wochenschr. **40**; Jastrowitz, Bioch. Zeitschr. **2**.

[3]) Huppert u. Schütz, Pflügers Arch. **80**; J. Schütz, Zeitschr. f. physiol. Chem. **30**; Spriggs ebenda **35**.

[4]) Hofmeisters Beiträge **7**.

tigen Filtrates wird dementsprechend höher. Der Aziditätszuwachs in den verschiedenen Proben verhält sich innerhalb gewisser Grenzen wie die Quadratwurzeln aus den Fermentmengen.

Andere Methoden.

M. JACOBY hat eine Methode angegeben, welche darauf basiert, dass eine trübe Rizinlösung durch Pepsinsalzsäure aufgehellt wird, und zwar verschieden rasch bei verschiedenen Pepsinmengen. Diese Methode, welche einer fortgesetzten Prüfung wert ist, scheint eine empfindliche und gute zu sein. Dasselbe gilt auch, wie es scheint, von der folgenden Methode von FULD und LEVISON[1]), welche darauf basiert, dass das Edestan, nicht aber die aus demselben gebildeten Albumosen aus saurer Lösung von Kochsalz gefällt wird.

Edestinmethode.

Man bereitet eine Lösung von 1 p. m. Edestin in Salzsäure ($^3/_{10}$ Normal.), wobei das Edestin in Edestan übergeht. Die Wirksamkeit eines Magensaftes (oder einer Pepsin-Salzsäurelösung) wird nun in der Weise geprüft, dass man denselben in fallenden Mengen in einer Reihe von Proben auf eine gleiche Menge der Edestanlösung, z. B. 2 ccm, einwirken lässt und das Minimum an Saft ermittelt, welches erforderlich ist, um binnen einer halben Stunde bei Zimmertemperatur die Lösung so weit zu verdauen, dass bei Zusatz von festem NaCl nach Umschütteln keine Ausfällung mehr auftritt. O. GROSS[2]) hat eine ziemlich nahestehende Methode mit Anwendung von einer sauren Kaseinlösung und Natriumazetatlösung als Fällungsmittel ausgearbeitet.

Pepsinwirkung.

Auf die Geschwindigkeit der Pepsinverdauung wirken mehrere Umstände ein. Es wirken also verschiedene Säuren ungleich kräftig, und wie es scheint zeigt die Salzsäure in schwacher Konzentration, 0,8—1,8 p. m., eine kräftigere Wirkung als irgend eine andere, sei es eine anorganische oder organische Säure. Bei stärkerer Konzentration können zwar andere Säuren kräftiger als die Salzsäure wirken; man hat aber keine konstanten Beziehungen zwischen der Stärke verschiedener Säuren und ihrer Wirkung bei der Pepsinverdauung gefunden, und die Angaben über die Wirkung von verschiedenen Säuren sind überhaupt etwas streitig[3]). Die Schwefelsäure wirkt jedoch, wie es scheint, schwächer als die anderen, anorganischen Säuren. Der Säuregrad ist auch von grosser Bedeutung. Für die Salzsäure ist der günstigste Säuregrad für verschiedene Eiweissstoffe nicht derselbe. Für Fibrin ist er 0,8—1 p. m.; für Myosin, Kasein und pflanzliches Eiweiss etwa 1 p. m.; für hartgesottenes Eiweiss dagegen etwa 2,5 p. m. Mit dem Pepsingehalte wächst die Verdauungsgeschwindigkeit wenigstens bis zu einer gewissen Grenze, wenn nicht das zugesetzte Pepsin von grösseren Mengen Verdauungsprodukten, welche hinderlich wirken können, verunreinigt ist. Nach E. SCHÜTZ[4]), dessen Angaben hierüber von mehreren Seiten bestätigt wurden, sollen die in einer bestimmten Zeit gebildeten Verdauungsprodukte, wenigstens innerhalb gewisser Grenzen, den Quadratwurzeln

Geschwindigkeit der Pepsinverdauung.

aus den relativen Pepsinmengen proportional sein (die SCHÜTZ-BORISSOWsche Regel), während, wie dies im Kapitel 2 näher entwickelt wurde, unter gewissen Verhältnissen ein anderes Gesetz obwaltet, indem die verdauten Mengen auch mit den Enzymmengen proportional ansteigen können. Auch die Art des Eiweisses ist von Bedeutung und als Beispiel kann, ausser dem oben von dem Fibrin Gesagten, daran erinnert werden, dass hartgekochtes Hühnereiweiss

---

[1]) JACOBY, Bioch. Zeitschr. **1**; FULD u. LEVISON ebenda **6**.

[2]) Berlin. klin. Wochenschr. **45**.

[3]) Vergl. WRÓBLEWSKI, Zeitschr. f. physiol. Chem. **21**; ferner PFLEIDERER, PFLÜGERS Arch. **66**, wo auch die Arbeiten anderer referiert worden sind; LARIN, Bioch. Zentralbl. **1**, S. 484 und A. PICK, Wien. Sitz.-Ber. M. N. Klasse **112** (Literatur).

[4]) Zeitschr. f. physiol. Chem. **9**.

bei einem Säuregrade von 1—2 p. m. HCl viel leichter verdaut wird als flüssiges, welches gegen die Einwirkung des Magensaftes ziemlich widerstandsfähig ist. Anhäufung von Verdauungsprodukten wirkt auf die Verdauung verlangsamend ein, während dagegen nach CHITTENDEN und AMERMAN[1]) das Wegdialysieren der Verdauungsprodukte keinen wesentlichen Einfluss auf die Relation zwischen den gebildeten Albumosen und Peptonen hat. Bei niedriger Temperatur wirkt das Pepsin langsamer als bei höherer. Selbst bei nahe 0° C ist es indessen noch wirksam; die Verdauung geht aber bei dieser Temperatur sehr langsam von statten. Mit steigender Temperatur wächst dagegen die Geschwindigkeit der Verdauung und sie ist bei etwa 40° C am grössten. Nach den Untersuchungen von FLAUM[2]) ist es wahrscheinlich, dass die Relation zwischen Albumosen und Peptonen dieselbe bleibt, gleichgültig ob die Verdauung bei niedriger oder bei höherer Temperatur geschieht, wenn sie nur in ersterem Falle hinreichend lange fortgesetzt wird. Verhindert man die Aufquellung des Eiweisses, was durch Zusatz von einem Neutralsalz, wie z. B. NaCl, in genügender Menge oder von Galle zu der sauren Flüssigkeit geschehen kann, so wird die Verdauung mehr oder weniger verhindert. Fremde Stoffe verschiedener Art können eine verschiedene Wirkung ausüben, wobei selbstverständlich auch die wechselnden Mengenverhältnisse, in welchen der Zusatz geschieht, von grosser Bedeutung sind. So wirken beispielsweise Salizylsäure, Karbolsäure und besonders stark Sulfate (PELEIDERER) auf die Verdauung hemmend ein, während die arsenige Säure dieselbe befördert (CHITTENDEN) und die Zyanwasserstoffsäure verhältnismässig indifferent ist. Salze der Alkalien und Erdalkalien wirken namentlich bei grösserer Konzentration stark hemmend. Bei Versuchen mit so stark verdünnten Salzlösungen, dass die Wirkung infolge der starken Dissoziation nur auf die Ionen und nicht auf die elektrolytisch neutralen Moleküle zu beziehen war (Min. $^1/_{40}$ und Max. $^1/_4$ Normalsalzlösungen), fand J. SCHÜTZ[3]), dass die Anionen innerhalb viel grösserer Breite hemmend auf die Pepsinverdauung als die Kationen wirken. Von den letzteren wirkte im allgemeinen das Na am stärksten hemmend. Alkohol stört in grösserer Menge (10 p. c. und darüber) die Verdauung, während kleine Mengen davon fast indifferent sich verhalten. Metallsalze können zwar bisweilen in sehr kleinen Mengen die Verdauung beschleunigen, verlangsamen sie aber sonst im allgemeinen. Die Wirkung der Metallsalze kann dabei wahrscheinlich verschiedener Art sein, oft aber scheinen die Salze mit dem Eiweiss unlösliche oder schwerlösliche Verbindungen einzugehen. Auch Alkaloidzusätze können die Pepsinverdauung verlangsamen (CHITTENDEN und ALLEN)[4]). Über die Einwirkung fremder Stoffe auf die künstliche Pepsinverdauung liegt übrigens eine sehr grosse Menge von Beobachtungen vor. Da aber diese Beobachtungen keine direkten Schlüsse be-

Geschwindigkeit der Pepsinverdauung.

Wirkung fremder Stoffe auf die Pepsinverdauung.

Fremde Stoffe und Pepsinverdauung.

[1]) Journ. of Physiol. **14**.

[2]) Zeitschr. f. Biol. **28**.

[3]) HOFMEISTERs Beiträge **5**.

[4]) Yale College Studies **1**, S. 76; vergl. auch CHITTENDEN u. STEWART ebenda **3**.

züglich der Einwirkung derselben Stoffe auf die natürliche Verdauung, bei welcher auch die Einwirkung auf die Absonderung und die Aufsaugung sich geltend macht, gestatten, so dürfte es überflüssig sein, auf diesen Gegenstand hier etwas näher einzugehen.

Die Produkte der Eiweissverdauung mittelst Pepsin und Säure. Bei der Verdauung von Nukleoproteiden oder Nukleoalbuminen bleibt regelmässig ein ungelöster Rest von Nuklein, bezw. Pseudonuklein zurück, wenn auch unter Umständen eine vollständige Lösung stattfinden kann. Der Faserstoff gibt ebenfalls einen ungelösten Rest, welcher wenigstens zum wesentlichen Teil aus Nuklein besteht, welches von in den Blutgerinnseln eingeschlossenen Formelementen herrührt. Dieser, bei der Verdauung gewisser Eiweissstoffe zurückbleibende Rest ist von Meissner Dyspepton genannt worden. Dieser Name ist indessen, da der fragliche Rest nicht aus den Peptonen verwandten Stoffen besteht, nicht nur überflüssig, sondern sogar irreleitend. Bei der Verdauung der Eiweisskörper können auch den Azidalbuminaten ähnliche Substanzen, Parapepton (Meissner)[1]), Antialbumat und Antialbumid (Kühne) entstehen. Nach Abscheidung dieser Stoffe enthält die im Sieden neutralisierte, heiss filtrierte Flüssigkeit als Hauptbestandteile Albumosen und Peptone in älterem Sinne, wogegen das sogenannte echte Pepton Kühnes und andere Spaltungsprodukte erst bei mehr anhaltender und intensiver Verdauung erhalten werden. Auch das Verhältnis zwischen den verschiedenen Albumosen wechselt sehr in verschiedenen Fällen und bei der Verdauung verschiedener Eiweissstoffe. So erhält man z. B. eine grössere Menge von primären Albumosen aus dem Fibrin als aus hartgesottenem Hühnereiweiss oder aus dem Eiweiss des Fleisches, und überhaupt liefern nach den Untersuchungen von Klug[2]) verschiedene Eiweissstoffe bei der Pepsinverdauung ungleiche Mengen der verschiedenen Verdauungsprodukte. Bei der Verdauung von ungekochtem Fibrin kann als Zwischenprodukt in einem früherem Stadium ein bei + 55° C koagulierendes Globulin erhalten werden (Hasebroek)[3]). Bezüglich der verschiedenen Albumosen und Peptone, welche bei der Pepsinverdauung entstehen sollen, wird auf das oben (S. 126 bis 135) Gesagte hingewiesen.

Verdauungsprodukte.

Wirkung der Pepsinchlorwasserstoffsäure auf andere Stoffe. Die leimgebende Substanz des Bindegewebes, des Knorpels und der Knochen, aus welch' letzteren die Säure allein nur die anorganischen Substanzen herauslöst, wird von dem Magensafte verdaut und in Leim übergeführt. Dieser letztere wird dann weiter umgewandelt, so dass er die Fähigkeit zu gelatinieren einbüsst und in Gelatosen und Peptone (S. 118) umgesetzt wird. Echtes Muzin (aus der Submaxillardrüse) wird vom Magensafte gelöst und es liefert dabei teils peptonähnliche Substanzen und teils, wie nach dem Sieden mit einer Mineral-

Wirkung auf andere Stoffe.

[1]) Die Arbeiten von Meissner über die Pepsinverdauung findet man in Zeitschr. f. rat. Med. **7**, **8**, **10**, **12** u. **14**.

[2]) Pflügers Arch. **65**.

[3]) Zeitschr. f. physiol. Chem. **11**.

säure, reduzierende Substanz. Mukoide aus Sehnen, Knorpel und Knochen lösen sich nach Posner und Gies[1]) in Pepsinchlorwasserstoffsäure mit Hinterlassung eines Rückstandes, welcher etwa 10 p. c. des Ausgangsmaterials beträgt und, wie es scheint, hauptsächlich wenn nicht ganz aus Verbindungen von Eiweisskörpern mit Glukothionsäuren (Kap. 7 u. 8) bestehen soll. Die Lösung enthält primäre und sekundäre Mukoproteosen und Mukopeptone. Die ersteren sollen Glukothionsäure enthalten, die letzteren nicht. Elastin wird langsam gelöst und liefert dabei die oben (S. 115) genannten Substanzen. Die Keratingebilde sind unlöslich. Das Nuklein ist schwer löslich und die Zellkerne bleiben deshalb auch zum grössten Teil im Magensafte ungelöst. Die tierische Zellmembran wird in dem Masse, wie sie dem Elastin näher steht, leichter, und in dem Masse, wie sie dem Keratin näher verwandt ist, schwieriger gelöst. Die Membran der Pflanzenzellen wird dagegen nicht gelöst. Das Oxyhämoglobin wird in Hämatin und Eiweiss zerlegt, welch' letzteres dann weiter verdaut wird. Das Blut wird infolge hiervon in dem Magen in eine schwarzbraune Masse umgewandelt. Auf Fett wirkt die Pepsinsalzsäure nicht, dagegen wirkt sie auf das Fettgewebe, indem sie die Zellmembranen auflöst, so dass das Fett frei wird. Der Magensaft ist ohne Wirkung auf die Stärke und die einfachen Zuckerarten. Über die Fähigkeit des Magensaftes, den Rohrzucker zu invertieren, lauten die Angaben etwas verschieden; meistens wird jedoch das Vorkommen eines besonderen Invertins geleugnet, und die invertierende Wirkung dürfte bei hinreichendem Säuregrade schon durch die Säure allein zustande kommen können.

Wirkung des Magensaftes auf andere Stoffe.

Das Pepsin allein ist, wie oben gesagt, ohne Wirkung auf Eiweiss, und ebenso kann eine Säure von dem Säuregrade des Magensaftes bei Körpertemperatur nicht oder nur äusserst langsam das geronnene Eiweiss lösen. Pepsin und Säure wirken dagegen zusammen nicht nur rasch, sondern auch, wenigstens auf gelöstes Eiweiss im Anfange der Verdauung, qualitativ etwas verschieden. Dies hat zu der Annahme einer Pepsinchlorwasserstoffsäure geführt, deren Existenz ebenso hypothetisch wie ihre Wirkungsweise unbekannt ist. Da die Pepsinverdauung, wie es scheint, zuletzt zu denselben Produkten wie die hydrolytische Spaltung mit Säuren führt, kann man bezüglich der Wirkungsweise des Pepsins gegenwärtig nur sagen, dass dieses Enzym wie andere Katalysatoren einen auch ohne den Katalysator verlaufenden Prozess sehr stark beschleunigt.

Pepsinchlorwasserstoffsäure.

Chymosin und **Parachymosin** (Labenzyme). Ausser dem seit alters her Lab genannten Chymosin des Kalbsmagens soll es nach Bang[2]) auch ein anderes Chymosin, das Parachymosin, geben, welches das Labenzym des Schweine- und Menschenmagens ist. Das letztere findet sich in dem Magensafte des Menschen unter physiologischen Verhältnissen, kann aber unter besonderen pathologischen Zuständen darin fehlen (Schumburg, Boas, Johnson, Klemperer)[3]).

Labenzyme.

[1]) Amer. Journ. of Physiol. **11**.

[2]) Deutsch. med. Wochenschr. 1899 und Pflügers Arch. **79**.

[3]) Schumburg, Virchows Arch. **97**. Vergl. ferner hinsichtlich der Literatur: Szydlowski, Beitrag zur Kenntnis des Labenzym nach Beobachtungen an Säuglingen. Jahrb. f. Kinderheilk., N. F. **34**; ferner Lörcher, Pflügers Arch. **69**, wo man auch die einschlägige Literatur findet. Eine vorzügliche Zusammenstellung der Literatur über das Labenzym und seine Wirkung findet man bei E. Fuld, Ergebn. der Physiol. **1**, Abt. 1, S. 468.

In der neutralen wässerigen Infusion des Labmagens vom Kalbe und Schafe findet man regelmässig Chymosin, namentlich in einer Infusion auf dem Fundusteile. Bei anderen Säugetieren und bei Vögeln findet sich selten und bei Fischen fast nie ein Labenzym in der neutralen Infusion. Dagegen findet man bei ihnen wie bei Menschen und höheren Tieren überhaupt eine labbildende Substanz, ein Labzymogen, aus welchem das Lab durch Einwirkung einer Säure entsteht (Hammarsten). Inwieweit das bei verschiedenen Tieren gefundene Labenzym Chymosin oder Parachymosin ist, steht noch dahin. Dass aber das im Kalbsmagen vorkommende Chymosin nicht identisch mit dem bei gewissen Tieren, z. B. beim Hecht, gefundenen ist, darüber kann nach den Erfahrungen von Hammarsten kein Zweifel bestehen. Wie Lab wirkende Enzyme sind übrigens auch im Blut und mehreren Organen höherer Tiere wie auch bei Evertebraten gefunden worden. Ähnliche Enzyme kommen auch im Pflanzenreiche sehr verbreitet vor und zahlreiche Mikroorganismen haben die Fähigkeit Labenzyme zu produzieren. Auch Antikörper der Labenzyme, Antichymosine, kommen, wie zuerst Hammarsten und Rödén für das Blutserum zeigten, im Tierreiche vor und können auch, wie Morgenroth [1]) als erster zeigte, durch Einführung von Lab in den Tierkörper in dem letzteren erzeugt werden.

Chymosin und Parachymosin.

Das Lab ist ebensowenig wie andere Enzyme mit Sicherheit in reinem Zustande dargestellt worden. Das reinste, bisher dargestellte Labenzym gab nicht die gewöhnlichen Eiweissreaktionen. Beim Erhitzen ihrer Lösung werden die Labenzyme, je nach der Dauer der Erhitzung und der Konzentration, mehr oder weniger rasch zerstört. In einer mit Wasser und 3 p. m. HCl bereiteten, kräftig wirkenden Infusion der Schleimhaut des Kalbsmagens kann, wie schon oben angegeben, durch hinreichend andauerndes Erwärmen auf $40-45^0$ alles oder fast sämtliches Chymosin zerstört werden, während Pepsin zurückbleibt. Auf diese Weise können chymosinfreie Pepsinlösungen gewonnen werden. Das Lab ist durch seine physiologische Wirkung charakterisiert, und diese besteht darin, dass es die Milch oder kalkhaltige Kaseinlösungen bei neutraler oder sogar sehr schwach alkalischer Reaktion zur Gerinnung bringt. Für die Labwirkung gilt, wie namentlich Fuld [2]) gezeigt hat, das Gesetz, dass wenigstens bis zu einer gewissen Grenze das Produkt aus der Gerinnungszeit t und der Labmenge l gleich einer Konstante k ist. Dieses Gesetz gilt nach Bang nicht für das Parachymosin.

Eigenschaften des Labenzyms.

Das Parachymosin unterscheidet sich von dem Chymosin u. a. dadurch, dass es Säuren gegenüber viel widerstandsfähiger ist, von Alkali aber viel leichter zerstört wird. Chlorkalzium begünstigt ungemein stärker die Kaseingerinnung durch Parachymosin als die durch Chymosin. Gegen diese Unterscheidungsmerkmale zwischen Chymosin und Parachymosin sind allerdings von Gewin [3]) Einwände erhoben worden; die von ihm gelieferte Beweisführung ist jedoch nicht so ein-

Para-Chymosin.

[1]) Vergl. Rödén, Upsala Läkaref. Förh. **22**; Morgenroth, Zentralbl. f. Bakter. **26** und **27**.

[2]) Hofmeisters Beiträge **2**; Bang l. c.

[3]) Zeitschr. f. physiol. Chem. **54**.

deutig, dass man hinreichenden Grund hat, an die Existenz des Parachymosins zu zweifeln.

Eine viel diskutierte Frage ist die, ob die Eiweissverdauung und die Labwirkung von zwei besonderen Enzymen herrühren, bezw. zwei verschiedene Enzymwirkungen repräsentieren, oder ob es nur ein einziges Enzym, das Pepsin gibt, welches beide Wirkungen zeigt. Die Anhänger der letzteren Ansicht stellen sich wiederum die Sache in verschiedener Weise vor. Die einen, wie PAWLOW und PARASTSCHUK, betrachten die Labwirkung nur als die umgekehrte, die synthetische Wirkung des Pepsins, eine Ansicht, die im höchsten Grade unwahrscheinlich ist. Andere, wie SAWJALOW[1]) und GEWIN betrachten dagegen die Milchgerinnung nur als eine Pepsinwirkung, und zwar als das erste Stadium der beginnenden Proteolyse, als den ersten Anfang der peptischen Verdauung des Kaseins.

Identität von Pepsin und Chymosin.

Für die Identität beider Enzyme und Enzymwirkungen spricht das in der Tier- und Pflanzenwelt weit verbreitete, gleichzeitige Vorkommen von proteolytisch und labend wirkenden Enzymen und ferner die wiederholt beobachtete Parallelität der Pepsin- und Labwirkung. Diese Parallelität beweist indessen nicht viel, indem man sie meistens bei saurer Reaktion studiert hat, während das für Lab charakteristische darin besteht, dass es bei neutraler oder schwach alkalischer Reaktion wirkt.

Gegen die Identität der beiden Enzymwirkungen sprechen solche pathologische Fälle bei Menschen, wo man, wenn die Beobachtungen zuverlässig sind, nur die eine Enzymwirkung beobachtet hat. Gegen dieselbe spricht ferner der Umstand, dass das Pepsin, so weit bisher bekannt, nur bei Gegenwart von freien H-Ionen verdauend wirkt, während die Milchgerinnung bei Abwesenheit von solchen und sogar bei Gegenwart von HO-Ionen von statten geht. Gegen die Identität spricht unter anderem auch der Umstand, dass man Pepsinlösungen darstellen kann, welche verdauend wirken können aber Milch nicht koagulieren, und umgekehrt Lablösungen, welche milchkoagulierend aber nicht bei saurer Reaktion verdauend wirken (HAMMARSTEN). Die Beobachtung von V. DUCCESCHI[2]), dass im Magen von Didelphys nur Pepsin aber kein Chymosin vorkommt, spricht ebenfalls gegen die Identität der beiden Enzyme.

Identität der beiden Enzyme.

Eine gewissermassen vermittelnde Stellung nimmt die Ansicht von NENCKI und SIEBER[3]) ein. Nach ihnen stellt das Pepsin ein Riesenmolekül dar, welches verschiedene Seitenketten hat, von denen die eine in saurer Lösung verdauend wirkt, die andere dagegen die Milch koaguliert. Diese Ansicht lässt sich mit den meisten bisher gemachten Beobachtungen gut vereinbaren.

Pepsin und Chymosin.

Bezüglich der Methoden zur Darstellung von pepsinfreien Chymosin-

[1]) Die neuere Literatur über diesen Gegenstand findet man bei HAMMARSTEN, Zeitschr. f. physiol. Chem. **56**.

[2]) Zentralbl. f. Physiol. **22**, S. 784.

[3]) Zeitschr. f. physiol. Chem. **32**.

lösungen und chymosinfreien Pepsinlösungen wird auf die Arbeit von Hammarsten (Zeitschr. f. physiol. Chem. **56**) hingewiesen.

Plasteine. Wie oben Kap. 3 S. 133 erwähnt wurde, hat zuerst Danilewsky die Fähigkeit der Lablösungen Albumosen zur teilweisen Gerinnung zu bringen und in sogen. Plasteine überzuführen gezeigt. Ob diese Wirkung von Pepsin, bezw. Chymosin oder einem anderen Enzyme herrührt, ist unbekannt.

Plasteinbildung.

Magenlipase (Magensteapsin). F. Volhard[1]) hat die Entdeckung gemacht, dass der Magensaft einer Fettspaltung fähig ist, wenn nur das Fett in feiner Emulsion wie in Eigelb, Milch oder Rahm sich vorfindet. Man hat allerdings recht viel über die Bedeutung dieser Fettspaltung gestritten und man hat sogar das Vorkommen einer besonderen Magenlipase angezweifelt. Dass eine solche bei Menschen und vielen Tieren vorkommt und mit dem Magensaft abgesondert wird, ist jedoch auf Grund zahlreicher übereinstimmenden Angaben nicht zu bezweifeln. Dagegen scheint der Umfang der Fettspaltung im Magen meistens nicht gross zu sein. In ihrer Wirkung soll die Lipase der Schützschen Regel folgen, in ihren übrigen Eigenschaften scheint sie aber bei verschiedenen Tieren etwas verschiedenartig zu sein.

Magenlipase.

Die Frage, ob bei der Bildung der freien Säure hauptsächlich die Belegzellen oder die Hauptzellen oder beide beteiligt sind, ist strittig[2]). Dagegen kann aber kein Zweifel darüber bestehen, dass die Salzsäure des Magensaftes von den Chloriden des Blutes abstammt, denn es findet bekanntlich eine Absonderung von ganz typischem Magensaft auch im Magen des nüchternen oder des bis zu einer gewissen Zeit hungernden Tieres statt. Da die Chloride des Blutes in letzter Hand aus der Nahrung stammen, ist es leicht verständlich, dass, wie Cahn[3]) gezeigt hat, nach hinreichend anhaltendem Kochsalzhunger das aus dem Magen gewonnene Sekret (beim Hunde) zwar Pepsin, aber keine freie Salzsäure enthält. Nach Verabreichung von löslichen Chloriden wird ein von Salzsäure sauer reagierender Saft wieder abgesondert. Die Verhältnisse sind jedoch nicht so einfach, dass im ersten Falle nur der Gehalt an Chlorwasserstoffsäure abnehmen würde, denn es nimmt nach Wohlgemuth auch die Menge des Saftes hierbei stark ab, und nach Zufuhr von NaCl steigt auch die abgesonderte Menge sofort. Nach Pugliese[4]) hat der Magensaft im Hunger, von einem gewissen Zeitpunkte ab,

Entstehung der freien Salzsäure.

[1]) Volhard, münch. Med. Wochenschr. 1900 und Zeitschr. f. klin. Med. **42**, **43**. Vergl. auch Stade, Hofmeisters Beiträge **3**; A. Fromme ebenda **7**; A. Zinsser ebenda; H. Engel ebenda und Inouye, Arch. f. Verdauungskrankh. **9**; A. Falloise, Arch. internat. d. Physiol. **3** u. **4**; London, Zeitschr. f. physiol. Chem. **50**, Levites ebenda **49**; Laqueur, Hofmeisters Beiträge **8**, S. 281; Fr. Heinsheimer, Deutsch. med. Wochenschr. **32** u. Arbeiten aus d. pathol. Instit. Berlin. Festschr. (Hirschwald 1906).

[2]) Vergl. Heidenhain, Pflügers Arch. **18** u. **19** und Hermanns Handb. **5**, T. 1, Absonderungsvorgänge; Klemensiewicz, Wien. Sitz.-Ber. **71**; Fränkel, Pflügers Arch. **48** u. **50**; Contejean l. c. Chapitre 2; Kranenburg, Archives Teyler Ser. II. Haarlem 1901 und Mosse, Zentralbl. f. Physiol. **17**, S. 217.

[3]) Zeitschr. f. physiol. Chem. **10**.

[4]) Wohlgemuth, Arbeiten aus d. pathol. Instit. Berlin. Festschr. 1906 (Hirschwald); Pugliese, Malys Jahresb. **36**, S. 394.

neutrale Reaktion, und Zufuhr von NaCl ändert nun seine Beschaffenheit nicht. Voraussetzung für die Absonderung von freier Salzsäure ist nun nach ihm, dass den Drüsenzellen, welche die Chloride zersetzen, eine genügende Quantität Eiweiss zur Verfügung steht. Nach Einführung von Alkalijodiden oder Bromiden kann übrigens, wie Külz, Nencki und Schoumow-Simanowski[1]) gezeigt haben, die Salzsäure des Magensaftes durch HBr und in geringerem Grade auch durch HJ ersetzt werden. Nach Koeppe soll der Entstehungsort der Salzsäure weder das Blut noch die Drüsen sondern das Mageninnere in der unmittelbaren Nähe der Wand sein. Die Salzsäure soll hier nach ihm aus den Chloriden der Nahrung entstehen, indem nämlich die semipermeable Wand nicht für die Cl-Ionen wohl aber für die Na-Ionen und für H-Ionen permeabel ist. Da die Na-Ionen den Mageninhalt verlassen, soll eine äquivalente Menge H-Ionen aus dem Blute durch die Magenwand in das Mageninnere hinüberwandern und mit den Cl-Ionen Salzsäure bilden. Diese Theorie ist schon mit der Tatsache nicht zu vereinbaren, dass beim Hunde bei Scheinfütterung der leere Magen reichliche Mengen Saft absondert; man hat aber auch andere Einwände gegen sie erhoben (Benrath und Sachs). Die Absonderung der freien Salzsäure aus dem alkalischen Blute hat man auch in anderer Weise zu erklären versucht (Maly, Bunge, L. Schwarz), bis jetzt hat man aber keine befriedigende Theorie aufstellen können[2]).

Absonderung der Salzsäure.

Bezüglich der Absonderung von Pepsin ist daran zu erinnern, dass das letztere nicht als solches fertig produziert wird, sondern aus einer Vorstufe, einem „Pepsinogen“ oder „Propepsin“ hervorgeht. Es ist nämlich Langley[3]) gelungen, das Vorkommen einer solchen Substanz in der Schleimhaut sicher zu zeigen. Diese Substanz, das Propepsin, zeigt eine verhältnismässig grosse Resistenz gegen verdünnte Alkalien (eine Sodalösung von 5 p. m.), von welchen das Pepsin dagegen leicht zerstört wird (Langley). Umgekehrt widersteht das Pepsin leicht der Einwirkung von Kohlensäure, welche das Propepsin leichter zerstört. Dass in der Schleimhaut ein Labzymogen und wahrscheinlich auch ein Zymogen der Lipase vorkommen, ist schon oben hervorgehoben worden.

Pepsinogen oder Propepsin.

Nach Herzen und seinen Mitarbeitern[4]) hat man zwischen „pepsinogenen“ und „safttreibenden“ Stoffen zu unterscheiden. Zu jenen gehören Inulin und Glykogen, zu den rein safttreibenden dagegen der Alkohol. Das Dextrin wirkt sowohl safttreibend wie pepsinogen, überwiegend das letztere. Das Fleischextrakt, welches beide Wirkungen zeigt, ist überwiegend safttreibend. Die pepsinogene Wirkung besteht darin, dass durch sie das Zymogen in Pepsin umgewandelt und dadurch der Pepsingehalt vermehrt wird; die safttreibenden Mittel vermehren dagegen die Menge des abgesonderten Saftes.

Saft-treibende und pepsinogene Wirkung.

Die Frage, in welchen Zellen die zwei Zymogene, besonders das Propepsin,

[1]) Külz, Zeitschr. f. Biol. **23**; Nencki u. Schoumow, Arch. des scienc. biol. de St. Pétersbourg **3**.

[2]) Koeppe, Pflügers Arch. **62**; Benrath u. Sachs ebenda **109**; Maly, vergl. v. Bunge, Lehrb. der physiol. u. path. Chem. 4. Aufl., Leipzig 1898; Schwarz, Hofmeisters Beiträge **5**.

[3]) Schiff, Leçons sur la physiol. de la digéstion 1867 **2**, Leçons 25—27; Langley u. Edkins, Journ. of Physiol. **7**.

[4]) Pflügers Arch. **84**.

gebildet werden, ist während mehrerer Jahre vielfach diskutiert worden. Während man in älterer Zeit allgemein die Belegzellen als Pepsinzellen betrachtete, hat

Bildungsort der Zymogene.

man später allgemein, hauptsächlich auf den Untersuchungen von Heidenhain und seinen Schülern, von Langley u. a. sich stützend, die Pepsinbildung in die Hauptzellen verlegen wollen[1]).

Das **Pylorussekret.** Denjenigen Teil der Pylorusgegend des Hundemagens, welcher keine Fundusdrüsen enthält, hat Klemensiewicz reseziert, am einen Ende blindsackförmig zusammengenäht und mit dem andern Ende in die Bauchwunde eingenäht. Aus der so angebrachten Pylorusfistel konnte das Pylorussekret lebender Tiere gewonnen werden, und später hat man auch in anderer Weise aus Pylorusfisteln das Sekret erhalten. Dieses Sekret ist alkalisch, dickflüssig, fast wie eine dünne Gallerte, reich an Muzin, mit einem spez. Gewichte von 1,009—1,010 und einem Gehalte von 16,5—20,5 p. m. festen

Das Pylorussekret.

Stoffen. Es enthält regelmässig, was auch Heidenhain durch Beobachtungen an permanenten Pylorusfisteln konstatiert hatte, Pepsin, bisweilen in nicht unbedeutender Menge. Contejean hatte allerdings gefunden, dass das Pylorussekret sowohl Säure wie Pepsin enthält, und er erklärte die von Heidenhain und Klemensiewicz beobachtete alkalische Reaktion durch eine infolge des operativen Eingriffes krankhaft veränderte Sekretion; die Angaben von Heidenhain und Klemensiewicz sind dann aber von Åkermann, Kresteff, Schemiakine[2]) u. a. bestätigt worden.

Die Stärke der Absonderung des Magensaftes kann unter verschiedenen Verhältnissen nicht unbedeutend wechseln. Die Angaben über die Menge des in einem bestimmten Zeitraume abgesonderten Saftes sind deshalb auch unsicher.

Menge des Magensaftes.

R. Rosemann[3]) beobachtete nach Scheinfütterung am Hunde eine Absonderung von 917 ccm im Laufe von $3^1/_2$ Stunden, also eine bedeutende Menge.

Der Chymus und die Verdauung im Magen. Durch die chemische Reizung, welche die Speisen ausüben, sondert die Schleimhaut fortwährend Magensaft ab, welcher mit den verschluckten Speisen allmählich sich mischt

Chymus.

und dieselben auch mehr oder weniger stark verdaut. Der im Magen während der Verdauung sich vorfindende, breiige oder dickliche Inhalt, welchen man Chymus nennt, ist jedoch nicht ein homogenes Gemenge der Ingesta unter sich und mit den verschiedenen Verdauungssäften, Magensaft, Speichel und Magenschleim, sondern die Verhältnisse scheinen mehr kompliziert zu sein.

Aus den Untersuchungen von Hofmeister und Schütz, Moritz, Cannon, Schemiakine[4]) u. a. über die Bewegungen des Magens geht hervor, dass dieses

---

[1]) Vergl. Fussn. 2, S. 448.

[2]) Heidenhain u. Klemensiewicz l. c.; Contejean l. c. Chapitre 2 u. Skand. Arch. f. Physiol. **6**; Åkermann ebenda **5**; Kresteff, Malys Jahresb. **30**; Schemiakine, Arch. des scienc. biol. de St. Pétersbourg **10**.

[3]) Pflügers Arch. **118**.

[4]) Hofmeister u. Schütz, Arch. f. exp. Path. u. Pharm. **20**; Moritz, Zeitschr. f. Biol. **32**; Cannon, Amer. Journ. of Physiol. **1**; Schemiakine l. c.

Organ bei Fleischfressern und auch beim Menschen aus zwei physiologisch differenten Teilen, dem Pylorus- und dem Fundusteile besteht. Der grosse Fundusteil, welcher wesentlich als ein Reservoir dient, kann durch zeitweise auftretende Kontraktion der, wie ein Sphinkter wirkenden Muskulatur zwischen ihm und dem Pylorusteile von dem letzteren abgesperrt werden, nach einigen Forschern so vollständig, dass während dieser Kontraktion fast gar nichts von dem Fundus- in den Pylorusteil hinübergehen kann. Im Gegensatz zum Fundusteile ist der Pylorusteil der Sitz sehr kräftiger Kontraktionen, durch welche sein Inhalt innig mit Magensaft gemischt und auch durch den Pförtner in den Darm hineingetrieben wird.

Bewegungen des Magens.

Der Inhalt des Pylorusteils reagiert sauer und hier findet eine kräftige Pepsinverdauung in dem mit Magensaft durchgemischten Inhalte statt. Der Inhalt des Fundusteiles zeigt dagegen ein anderes Verhalten, indem nämlich, wie Ellenberger als erster gezeigt hat, eine besondere Schichtung oder Lagerung der verschiedenen festen Nahrung dort stattfindet. Durch sehr interessante und lehrreiche Untersuchungen an verschiedenen Tieren (Fröschen, Ratten, Kaninchen, Meerschweinchen und Hunden) hat Grützner[1]) später gezeigt, dass, wenn man den Tieren verschiedenfarbiges festes Futter verabreicht und den nach einiger Zeit herausgeschnittenen Magen mit dem Inhalte durchfrieren lässt, die Gefrierschnitte eine gesetzmässige Schichtung des Mageninhaltes zeigen. Diese Schichtung ist derart, dass die zuerst eingenommene Nahrung in direkter Berührung mit der Schleimhaut sich befindet, während die später aufgenommene in der ersteren eingeschlossen ist und vor der Berührung mit der Magenwand geschützt wird. Der leere Magen, dessen Wände sich berühren, wird nämlich so aufgefüllt, dass im allgemeinen die später aufgenommenen Nahrungsmittel in die Mitte der alten gelangen oder dieselben vor sich schieben.

Inhalt des Fundusteiles.

Dieser Anordnung zufolge unterliegen die Nahrungsmittel nur der Schleimhautoberfläche entlang dem Prozess der peptischen Verdauung, und es sind also in erster Linie diese oberflächlich gelegenen, mit Pepsin beladenen und mit Magensaft gemengten Partien der Ingesta, welche dem Pylorusteile zugeschoben, dort gemischt und weiter verdaut und schliesslich in den Darm befördert werden. Der Fundusteil ist also unter diesen Verhältnissen weniger ein Verdauungs- als ein Auffüllungsorgan, und im Inneren desselben können die Speisen stundenlang verweilen, ohne auch mit einer Spur Magensaft in Berührung zu kommen.

Inhalt des Magens.

Das nun Gesagte gilt wenigstens für die feste Nahrung. Über das Verhalten von Flüssigkeiten oder halbflüssiger Nahrung liegt noch keine hinreichend grosse Erfahrung vor. Nach Grützner sollen aber auch in diesen Fällen ebensowenig wie bei der obengenannten Versuchsanordnung die hinabgeschluckten Nahrungsmittel regellos durcheinander sich mischen. Flüssigkeiten verlassen übrigens rasch den Magen, wie es scheint auch bei gemischter fester und

Flüssige Nahrung.

[1]) Vergl. Ellenberger, Pflügers Arch. **114** und Scheunert ebenda **144**; Grützner ebenda **106**.

flüssiger Kost. Eine Ausnahme macht die Milch, welche gerinnt und deren Gerinnsel im Magen zurückbleiben, während der dünne Molken rasch den Magen verlässt.

Der Umstand, dass nur die an der Schleimhaut liegenden Teile der Ingesta mit dem Magensafte sich mischen, während die Masse im Inneren nicht sauer reagiert, ist von besonderer Wichtigkeit für die Verdauung der Amylaceen im Magen. Hierdurch wird es nämlich verständlich, wie die Speicheldiastase, trotz ihrer Empfindlichkeit gegen Säuren, ihre Wirkung lange Zeit im Mageninhalte entfalten kann. Dass dem so ist, hatten schon Ellenberger und Hofmeister gefunden und dasselbe haben dann auch Cannon und Day[1]) durch besondere Tierversuche gezeigt. Das Vorkommen von Zucker und Dextrin im Mageninhalte von Menschen ist auch wiederholt konstatiert worden. Bei den reinen Fleischfressern, deren Speichel keine oder fast keine diastatische Wirkung zeigt, hat man jedenfalls keine ausgiebigere Stärkeverdauung im Magen zu erwarten Anders liegen die Verhältnisse bei den Pflanzenfressern, deren bei verschiedenen Gattungen verschieden angeordnete Mägen eine reichliche Stärkeverdauung gestatten.

Stärkeverdauung.

Der im Pylorusteile verarbeitete Mageninhalt wird durch die Pylorusöffnung schussweise in den Darm entleert. Diese Entleerungen sind flüssig; dass aber dabei auch kleine Stückchen fester Nahrung mit austreten, ist leicht verständlich und auch wiederholt beobachtet worden. Dünnflüssige oder wenig feste Nahrung verlässt den Magen früher als das feste Futter, und es ist also ohne weiteres einleuchtend, dass die Zeit, innerhalb welcher der Magen seines Inhaltes sich entbürdet, wesentlich von der gröberen oder feineren Zerteilung der Nahrung abhängen muss. Sie hängt aber auch wesentlich von dem, reflektorisch von dem Magen und dem Darme aus bewirkten Öffnen, resp. Schliessen des Pylorus ab, welches seinerseits von der Menge und Beschaffenheit der Nahrung, dem Fettgehalte und Säuregrade des Magen- und Darminhaltes abhängig ist. Die Ausleerung von Nahrung in den Dünndarm hat nämlich, wie Pawlow gezeigt, durch Chemoreflex eine Schliessung des Pylorus zur Folge, wobei namentlich die Salzsäure und das Fett wirksam sind, und es findet also in dieser Hinsicht eine Wechselwirkung zwischen Magen und Duodenum statt.

Ausleerung des Magens.

Diese Wechselwirkung soll nach Cannon[2]) der Art sein, dass es die Säure in dem Pylorusteile ist, welche erschlaffend auf den Sphinkter wirkt und den Austritt von flüssigem Chymus infolge der Kontraktionen der Magenmuskulatur ermöglicht. Im Darme wirkt dagegen die Säure umgekehrt reizend auf den Sphinkter und bewirkt die Kontraktion desselben. Sobald die Säure durch die alkalischen Säfte im Darme neutralisiert worden ist, hört die Sphinkterkontraktion auf, und die Ausleerung einer neuen Portion Chymus kann stattfinden. Verhindert man den Zufluss von Galle und Pankreassaft und verzögert dadurch die

Ausleerung und Pylorusreflex.

[1]) Ellenberger u. Hofmeister, Malys Jahresb. **15** u. **16**; Cannon u. Day, Amer. Journ. of Physiol **9**.

[2]) Amer. Journ. of Physiol. **20**.

Neutralisation des in den Darm übergetretenen, sauren Mageninhaltes, so entleert auch der Magen weniger oft seinen Inhalt. Die Dauer der Magenverdauung muss also unter verschiedenen Verhältnissen eine sehr verschiedene sein können, und die Angaben hierüber sind dementsprechend sehr wechselnd. In seinen zahlreichen Beobachtungen an dem kanadischen Jäger St. Martin fand Beaumont[1]), dass der Magen im allgemeinen, je nach der verschiedenen Beschaffenheit der Nahrung, $1^1/_2$—$5^1/_2$ Stunden nach der Mahlzeit leer geworden war.

Auf die Geschwindigkeit, mit welcher verschiedene Nahrungsmittel den Magen verlassen, übt auch deren Verdaulichkeit einen wichtigen Einfluss aus. Mit Rücksicht auf eine ungleiche Verdaulichkeit im Magen muss man jedoch einen Unterschied machen zwischen der Geschwindigkeit einerseits, mit welcher die Nahrungsstoffe chemisch umgewandelt werden, und der Geschwindigkeit andererseits, mit welcher sie den Magen verlassen und in den Darm übergehen. Dieser Unterschied ist besonders von praktischem Gesichtspunkte aus von Bedeutung, und es liegt auf der Hand, dass für die letztere Art von Verdaulichkeit, also die Geschwindigkeit, mit welcher die Nahrung den Magen verlässt, mehrere Umstände, wie die Art und Zerteilung der Nahrung, ihre Einwirkung auf die Magensaftabsonderung, auf den Pylorusreflex usw. von grosser Bedeutung sind. Verdaulichkeit.

Wie sehr die Beschaffenheit der Nahrung auf die Magensaftabsonderung und die Verdauung im Magen überhaupt einwirken kann, geht sehr schlagend aus den Beobachtungen von W. Boldyreff[2]) über die Wirkung des Fettes hervor. Abgesehen von der herabsetzenden Wirkung des Fettes auf Menge und Verdauungskraft des Magensaftes kann nämlich, wie Boldyreff gefunden hat, nach sehr fettreicher Nahrung ein Zurücktreten von Galle, Pankreassaft und Darmsaft aus dem Darme in den Magen stattfinden, so dass die Verdauung im Magen in diesem Falle wesentlich durch den Pankreassaft zustande kommt. Pankreasverdauung im Magen.

Über die Geschwindigkeit, mit welcher die Nahrung im Magen des Hundes verdaut wird, liegen zahlreiche Untersuchungen, besonders von E. Zunz[3]), London[4]) und seinen Mitarbeitern vor. London, Polowzowa und Sagelmann[5]) haben beobachtet, dass nicht alle Nahrungsstoffe des Futters den Magen gleich rasch verlassen, indem bei Brotfütterung (Polowzowa) die Kohlehydrate rascher als das Eiweiss und aus einem Gemenge von Gliadin und Rinderfett (Sagelmann) das Eiweiss viel rascher als das Fett den Magen verlässt. Nach ihnen soll also der Magen eine gewisse „Sortierungsfähigkeit“ haben, was in- Sortierungsfähigkeit.

[1]) Vergl. Fussnote 2, S. 432.

[2]) Pflügers Arch. **121**. Vergl. auch Abderhalden u. Fl. Medigreceanu, Zeitschr. f. physiol. Chem. **57**.

[3]) E. Zunz, Hofmeisters Beiträge **3**, Annal. de la soc. roy. des scienc. med. Bruxelles **12**, **13** u. Memoires publ. par l'Acad. roy. Belg. 1906, 1907 u. 1908.

[4]) Die zahlreichen Arbeiten von London und Mitarbeitern findet man in Zeitschr. f. physiol. Chem. **45**—**53**, **55**—**57**.

[5]) London mit W. Polowzowa, Zeitschr. f. physiol. Chem. **49**, mit A. Sagelmann ebenda **52**.

dessen von SCHEUNERT und GRIMMER[1]) entschieden geleugnet wird. Für eine solche sprechen jedoch die von CANNON[2]), allerdings nach einem anderen Prinzipe, ausgeführten Versuche an Katzen. In diesen Versuchen erhielten die Tiere nach vorhergehendem Hungern verschiedene Nahrung, wie Fleisch, Fett und Kohlehydrate mit Bismuthum subnitricum vermischt, und dann wurde mit Hilfe des Röntgenapparates die Zeit, nach welcher die Nahrung in den Darm überging, studiert. Die Kohlehydrate verliessen den Magen am schnellsten, die Eiweisskörper langsamer und am langsamsten das Fett. Wurden die Kohlehydrate vor dem Proteinfutter verabreicht, so verliessen sie den Magen mit gewöhnlicher Geschwindigkeit; wurden umgekehrt erst die Proteinstoffe und dann die Kohlehydrate aufgenommen, so wurde die Entleerung der letzteren verzögert. Ein Gemenge von Proteinfutter und Kohlehydraten verliess den Magen langsamer als die reinen Kohlehydrate aber rascher als das Proteinfutter allein. Das Fett, welches lange im Magen bleibt und nur in dem Masse, wie es aus dem Duodenum resorbiert und entfernt wird, den Magen verlässt, verzögert die Entleerung sowohl der Proteinstoffe wie der Kohlehydrate.

Verdaulichkeit verschiedener Nahrung.

Den Grund, warum verschiedene Nahrungsstoffe den Magen mit ungleicher Geschwindigkeit verlassen, sucht CANNON in der oben erwähnten erschlaffenden Wirkung der Salzsäure auf den Pylorussphinkter. Die Eiweissstoffe binden Salzsäure und schwächen dadurch die Wirkung der letzteren auf den Pylorusteil, während dies nicht mit den Kohlehydraten der Fall ist. Werden die Kohlehydrate mit Alkali angefeuchtet, so verlassen sie den Magen langsamer als sonst und umgekehrt verlassen Azidproteine den Magen früher als anderes Eiweiss.

Cannons Untersuchungen.

Wie unsere Kenntnis von der Verdaulichkeit der verschiedenen Nahrungsmittel im Magen überhaupt gering und unsicher ist, so sind auch unsere Kenntnisse von der Einwirkung anderer Stoffe, wie der alkoholischen Getränke, der Bitterstoffe, der Gewürze u. a. auf die natürliche Verdauung recht unsicher und mangelhaft. Die Schwierigkeiten, welche Untersuchungen dieser Art im Wege stehen, sind auch sehr gross, und infolgedessen sind auch die bisher gewonnenen Resultate oft zweideutig oder einander direkt widersprechend. So haben, um nur ein Beispiel anzuführen, einige Forscher keine hemmende, sondern vielmehr eine die Verdauung fördernde Wirkung von kleinen Mengen Alkohols oder alkoholischer Getränke gesehen. Von anderen sind wiederum nur störende Wirkungen beobachtet worden, während andere Forscher dagegen gefunden haben, dass der Alkohol in erster Linie zwar etwas störend wirkt, dann aber in dem Masse, wie er resorbiert wird, eine reichliche Sekretion von Magensaft hervorruft und dadurch im grossen und ganzen der Verdauung förderlich wird. Die safttreibende Wirkung des Alkohols ist schon in dem Vorigen erwähnt worden.

Wirkung fremder Stoffe auf die Magenverdauung.

Bezüglich der Bedeutung des Magens ist man früher ziemlich allgemein der Ansicht gewesen, dass eine reichliche Peptonisierung des Eiweisses in dem Magen nicht vorkommt und dass die eiweissreichen Nahrungsmittel vielmehr in dem Magen hauptsächlich nur für die eigentliche Verdauungsarbeit im Darme

[1]) SCHEUNERT Zeitschr. f. physiol. Chem. **51**, GRIMMER, Bioch. Zeitschr. **3**.

[2]) Amer. Journ. of Physiol. **12** u. **20**.

vorbereitet werden. Dass der Magen, wenigstens der Fundusteil desselben, in erster Linie als Vorratskammer dient, geht schon aus der Form des Organes, namentlich bei gewissen Tieren, hervor, und diese Funktion kommt besonders bei einigen neugeborenen Tieren, Hunden und Katzen, zur Geltung. Bei diesen Tieren enthält das Sekret des Magens nur Säure, aber kein Pepsin, und das Kasein der Milch wird von der Säure allein zu festen Klümpchen oder einem festen, den Magen ausfüllenden Gerinnsel ausgefällt. Von diesem Gerinnsel gehen erst nach und nach kleinere Mengen in den Darm über und ein Überbürden des Darmes wird hierdurch verhindert. Bei anderen Tieren, wie bei Schlangen und einigen Fischen, welche ganze Tiere verschlucken, kann man sich jedoch davon überzeugen, dass der Löwenanteil der Verdauungsarbeit auf den Magen trifft. Die Bedeutung des Magens für die Verdauung kann also nicht ein für allemal festgeschlagen werden. Sie ist bei verschiedenen Tieren eine verschiedene; und selbst bei einem und demselben Tiere kann sie, je nach der feineren oder gröberen Zerteilung der Nahrung, der grösseren oder geringeren Geschwindigkeit, mit welcher die Peptonisierung stattfindet, dem rascheren oder langsameren Anwachsen der Salzsäuremenge usw. eine verschiedene sein.

Bedeutung des Magens für die Verdauungsarbeit.

Über den Umfang der chemischen Verdauungsarbeit, d. h. also in erster Linie über den Umfang des Eiweissabbaues im Magen liegen zahlreiche, teils ältere und teils neuere, nach mehr zuverlässigen Methoden ausgeführte Untersuchungen vor. Unter den neueren sind besonders die von Zunz, London und Mitarbeitern, Tobler, Lang und Cohnheim[1]) zu nennen. Diese Untersuchungen beziehen sich auf die Verhältnisse beim Hunde, und da bei anderen Tieren, wie z. B. Rosenfeld[2]) für das Pferd und Lötsch[3]) für das Schwein gezeigt haben, die Verhältnisse etwas anders liegen, beziehen sich die folgenden Angaben nur auf den Hund.

Eiweissabbau.

Für dieses Tier dürfte es durch Abderhalden, London[4]) und Mitarbeiter festgestellt sein, dass im Magen zwar Albumosen und Peptone nebst sog. Restkörpern, aber keine Aminosäuren oder jedenfalls keine nennenswerten Mengen von solchen gebildet werden. Demnächst dürfte man wohl auch darüber einig sein, dass von dem eingeführten Eiweiss immer ein Teil den Magen unverdaut verlässt, dass aber die Hauptmasse, etwa 80 p. c., mehr oder weniger stark verdaut in den Darm übergeht. London und Sandberg[5]) glauben sogar auf Grund einiger Versuche mit Gliadin oder mit Eialbumin (London) den Satz aufstellen

Eiweissabbau im Magen.

[1]) Tobler, Zeitschr. f. physiol. Chem. **45**; Lang, Bioch. Zeitschr. **2**; Cohnheim, Münch. med. Wochenschr. 1907. Bezüglich der Arbeiten von Zunz, London u. Mitarbeitern vergl. man Fussnote 3 u. 4, S. 453.

[2]) E. Rosenfeld, Über die Eiweissverdauung im Magen des Pferdes. Inaug.-Dissert., Dresden 1908.

[3]) E. Lötsch, Zur Kenntnis der Verdauung von Fleisch im Magen und Dünndarm des Schweines, Inaug.-Dissert., Freiburg i. Sa. 1908.

[4]) Abderhalden u. London, mit Kautzsch, Zeitschr. f. physiol. Chem. **48**, mit L. Baumann ebenda **51** und mit v. Körösy ebenda **53**.

[5]) Zeitschr. f. physiol. Chem. **56**.

zu können, dass von dem verfütterten Eiweiss immer ein gewisser Prozentsatz verdaut wird unabhängig von der zugeführten Menge. Sie drücken dies durch die Formel $\frac{(q—Fr).100}{q} = K$, wo q die Menge des verfütterten Eiweisses, Fr den unverdauten Teil und K eine Konstante bezeichnet, aus. Für die Verteilung des verdauten Eiweisses auf die drei Gruppen: Albumosen, Peptone und Restkörper hat man auch Zahlen angegeben. Bei einem Vergleich der von verschienenen Untersuchern erhaltenen Werte, findet man aber so grosse Abweichungen, dass man kaum sichere Schlüsse ziehen kann. Sicher scheint es jedoch zu sein, dass die Restkörper, den Albumosen und Peptonen gegenüber, nur in geringer Menge vorhanden sind. Ausserdem scheint es auch, als würden in dem Pylorusteile die Peptone den Albumosen gegenüber vorherrschen, während im Fundusteile ein umgekehrtes Verhalten obwaltet. In dem Mageninhalte als ganzem kommt dementsprechend, wenigstens in gewissen Fällen, die Hauptmasse des gelösten Eiweisses, etwa 60 p. c., als Albumosen vor. Hinsichtlich der Resorption von Abbauprodukten des Eiweisses im Magen stehen auch die Ansichten einander gegenüber. Während mehrere Forscher, wie Tobler, Lang, Cohnheim Zunz u. a. eine solche Resorption annehmen, wird dieselbe von London und seinen Mitarbeitern entschieden geleugnet.

Eiweissabbau im Magen.

Die Verdauung der verschiedenen Nahrungsmittel ist nicht an ein einziges Organ gebunden, sondern auf mehrere verteilt. Schon aus diesem Grunde ist es also zu erwarten, dass die verschiedenen Verdauungsorgane sich in der Verdauungsarbeit wenigstens bis zu einem gewissen Grade vertreten können und dass dementsprechend die Arbeit des Magens zum kleineren oder grösseren Teil von dem Darme übernommen werden kann. Dem ist in der Tat auch so. Man hat nämlich an Hunden und Katzen den Magen vollständig oder fast vollständig exstirpiert (Czerny, Carvallo und Pachon) oder auch dessen Anteil an der Verdauungsarbeit durch Tamponade der Pylorusöffnung eliminiert (Ludwig und Ogata), und in beiden Fällen ist es gelungen, die Tiere wohl ernährt und kräftig kürzere oder längere Zeit am Leben zu erhalten. Auch beim Menschen[1]) ist dies nach Magenexstirpation wiederholt gelungen. In diesen Fällen ist offenbar der Anteil des Magens an der Verdauungsarbeit von dem Darme übernommen worden; aber es kann hierbei nicht alle Nahrung gleich gut verdaut werden, und namentlich das Bindegewebe des ungekochten Fleisches geht bisweilen in grösserer Menge unverdaut in den Darmausleerungen über.

Anteil des Magens an der Verdauungsarbeit.

Es ist eine längst bekannte Tatsache, dass der von Salzsäure saure Ventrikelinhalt ziemlich lange Zeit ohne Zersetzung aufbewahrt werden kann, während er dagegen, wenn die Salzsäure neutralisiert wird, bald einer Gärung, bei welcher Milchsäure und andere organische Säuren auftreten, anheimfällt.

[1]) Czerny, zitiert nach dem Lehrb. von Bunge 1887, S. 150; Carvallo u. Pachon, Arch. d. Physiol. (5) **7**; Ogata, Arch. f. (Anat. u.) Physiol. 1883; Grohé, Arch. f. exp. Path. u. Pharm. **49**; vergl. bezüglich des Menschen den Fall von Schlatter bei Wróblewski, Zentralbl. f. Physiol. **11**, S. 665 und die chirurgischen Zeitschriften.

Nach Cohn hebt ein Gehalt von mehr als 0,7 p. m. freier Salzsäure die Milchsäuregärung, selbst unter sonst günstigen Bedingungen, vollständig auf, und nach Strauss und Bialocour liegt die Grenze der Milchsäuregärung bei einem Gehalte von 1,2 p. m. organisch gebundener Salzsäure. Die Salzsäure des Magensaftes hat also unzweifelhaft eine antifermentative und, wie die verdünnten Mineralsäuren überhaupt, eine antiseptische Wirkung. Diese Wirkung ist insoferne von Bedeutung, als dadurch gewisse krankheitserregende Mikroorganismen, wie z. B. der Kommabazillus der Cholera, gewisse Streptokokkusarten u. a. von dem Magensafte getötet werden können, während dagegen andere namentlich im Sporenstadium seiner Wirkung widerstehen. Von grossem Interesse ist es übrigens, dass der Magensaft auch die Wirksamkeit gewisser Toxine, wie des Tetanus- und Diphtherietoxines, abschwächen oder vernichten kann (Nencki, Sieber und Schoumowa)[1]). Antifermentative Wirkung der Salzsäure.

Dieser antifermentativen und antitoxischen Wirkung des Magensaftes wegen hat man auch die Annahme gemacht, dass die Hauptbedeutung des Magensaftes in der antiseptischen Wirkung desselben zu suchen sei. Die sowohl an Menschen wie an Tieren gemachten Erfahrungen, dass die Exstirpation des Magens ohne gesteigerte Darmfäulnis möglich ist[2]), sprechen indessen nicht zugunsten einer solchen Ansicht. Antifermentative Wirkung.

Diejenigen Gase, welche in dem Magen vorkommen, dürfen wohl, da die Salzsäure des Magensaftes den mit Gasentwickelung verbundenen Gärungen des Mageninhaltes hinderlich ist, wenigstens zum grössten Teil von der verschluckten Luft und dem verschluckten Speichel einerseits und von den durch den Pförtner aus dem Darme vielleicht zurückgetretenen Darmgasen andererseits herrühren. Planer fand in dem Gasgemenge des Ventrikels beim Hunde 66—68 p. c. N, 23—33 p. c. CO_2 und nur wenig, 0,8—6,1 p. c. Sauerstoff. Hinsichtlich der Kohlensäure hat indessen Schierbeck[3]) gezeigt, dass dieses Gas zum Teil von der Magenschleimhaut geliefert wird. Die Tension der Kohlensäure im Magen entspricht nach ihm im nüchternen Zustande 30—40 mm Hg. Sie steigt nach Aufnahme von Nahrung, unabhängig von der Art derselben, und kann während der Verdauung auf 130—140 mm Hg ansteigen. Die Kurve der Kohlensäuretension im Magen hat denselben Verlauf wie die Kurve der Azidität in den verschiedenen Phasen der Verdauung, und Schierbeck hat ferner gefunden, dass die Kohlensäuretension durch Pilokarpin bedeutend gesteigert, durch Nikotin dagegen sehr herabgesetzt werden kann. Nach ihm ist Gase im Mageninhalte.

[1]) Cohn, Zeitschr. f. physiol. Chem. **14**; Strauss u. Bialocour, Zeitschr. f. klin. Med. **28**. Vergl. auch Kühne, Lehrb., S. 57; Bunge, Lehrb., 4. Aufl., S. 148 u. 159; Hirschfeld, Pflügers Arch. **47**; Nencki, Sieber u. Schoumowa, Zentralbl. f. Bakter. etc. **23**. Bezüglich der Wirkung des Magensaftes auf pathogene Mikrobien wird im übrigen auf die Handbücher der Bakteriologie verwiesen.

[2]) Vergl. Carvallo u. Pachon l. c. und Schlatter bei Wróblewski l. c.

[3]) Planer, Wien. Sitz.-Ber. **42**; Schierbeck, Skand. Arch. f. Physiol. **3** u. **5**.

dementsprechend die Kohlensäure im Magen ein Produkt der Tätigkeit der sezernierenden Zellen.

Nach dem Tode, wenn der Ventrikel noch Speisen enthält, kann während der nur langsam stattfindenden Abkühlung der Leiche eine „Selbstverdauung" nicht nur des Magens, sondern auch der angrenzenden Organe stattfinden. Es hat dies zu der Frage geführt, warum denn der Magen nicht im Leben sich selbst verdaue. Seitdem von PAVY gezeigt worden, dass nach Unterbindung kleinerer Blutgefässe des Magens beim Hunde die entsprechenden Teile der Magenschleimhaut verdaut werden, hat man die Ursache in einer Neutralisation der Säure des Magensaftes durch das Alkali des Blutes gesucht. Dass die Ursache der Nichtverdauung im Leben in der normalen Blutzirkulation zu suchen ist, kann nicht in Abrede gestellt werden; aber die Ursache liegt nicht direkt in einer Neutralisation der Säure. Die Untersuchungen von FERMI und OTTE[1]) sprechen vielmehr dafür, dass die Blutzirkulation in indirekter Weise durch die normale Ernährung des Zellprotoplasmas wirkt und dass infolge hiervon das lebendige Protoplasma den Verdauungsflüssigkeiten, sowohl dem Magen- wie dem Pankreassafte gegenüber anders als das tote sich verhält. Worin diese Widerstandsfähigkeit des lebendigen Protoplasmas begründet ist, weiss man jedoch nicht. Einige stellen sie in nahe Beziehung zu der Absonderung des von DANILEWSKY, HÄNSEL und WEINLAND entdeckten Antipepsins, was jedoch schwer zu verstehen ist. In der Magenschleimhaut kommen unzweifelhaft Stoffe vor, welche die Wirkung des Pepsins etwas hemmen können; ob diese Stoffe enzymatischer Natur sind, steht jedoch noch dahin. Das WEINLAND sche Antipepsin steht insoferne den Enzymen nahe, als es thermolabil ist, wogegen die Antipepsine von DANILEWSKY, HÄNSEL und O. SCHWARZ[2]) dem Erhitzen Widerstand leisten und kaum als enzymartige Stoffe aufzufassen sein dürften. Dies gilt wenigstens von dem thermostabilen Antipepsin SCHWARZ', welches übrigens nicht die Biuretreaktion gibt. Abgesehen von der noch unbekannten Natur dieser Stoffe wirkt aber sowohl der natürliche Magensaft wie eine saure Infusion der Schleimhaut so ausserordentlich kräftig verdauend, dass die hemmende Wirkung der Antipepsine nur bei besonderer Versuchsanordnung bemerkbar wird, und es ist deshalb schwer einzusehen, wie die Antipepsine eine schützende Wirkung im Leben ausüben könnten.

Selbstverdauung des Magens.

Antipepsine.

Unter krankhaften Verhältnissen können Abnormitäten der Sekretion verschiedener Art auftreten. Es kann die Menge der Enzyme herabgesetzt sein, und es können beide Enzyme oder, wie man auch gefunden hat, in einzelnen Fällen das eine (das Chymosin) fehlen. Die Salzsäure kann auch fehlen oder der Menge nach bedeutend vermindert sein. Ein pathologisch gesteigerter

Pathologische Verhältnisse.

[1]) PAVY, Philos. Trans. **153**, Part. 1 und GUYs Hospital Rep. **13**; OTTE, Travaux du laboratoire de l'institut de Physiol. de Liége **5**, 1896, wo man die Literatur findet.

[2]) Vergl. HÄNSEL, Bioch. Zentralbl. **1**, S. 404 und **2**, S. 326; WEINLAND, Zeitschr. f. Biol. **44**; SCHWARZ, HOFMEISTERS Beiträge **6**.

Säuregrad des reinen Saftes kommt dagegen wohl kaum vor, wogegen eine Hypersekretion von Magensaft in verschiedenen Formen vorkommen kann.

Zur Prüfung des Magensaftes oder des vorher mit Verdauungssalzsäure verdünnten filtrierten Mageninhaltes auf Pepsin bedient man sich einer der oben S. 441 u. 442 angegebenen Pepsinproben. Die Prüfung auf Chymosin soll immer nur mit der neutralisierten Flüssigkeit geschehen und zwar in dem Verhältnisse 1 à 2 ccm auf 10 ccm Milch. Bei Gegenwart von nennenswerten Mengen Chymosin soll die Milch bei Zimmertemperatur in 10—20 Minuten ohne Änderung der Reaktion fest gerinnen. Zusatz von Kalksalz ist überflüssig und kann leicht zu fehlerhaften Schlüssen führen. Prüfung auf Enzyme.

In mehreren Fällen ist es besonders wichtig, den Säuregrad des Magensaftes zu bestimmen. Dies kann durch Titration nach gewöhnlichen Methoden geschehen. Als Indikator darf man dabei nicht das Phenolphthalein verwenden, weil man damit bei Gegenwart von etwas grösseren Eiweissmengen zu hohe Werte erhält. Dagegen kann man mit empfindlichem Lackmuspapier gute Resultate erhalten. Obzwar nun die saure Reaktion eines Mageninhaltes von mehreren Säuren gleichzeitig bedingt sein kann, wird jedoch hier wie in anderen Fällen der Säuregrad nur durch eine einzige Säure, z. B. HCl, ausgedrückt. Im allgemeinen zieht man es jedoch vor, die Azidität durch die Anzahl ccm $\frac{N}{10}$ Natronlauge, welche zur Neutralisation sämtlicher Säure in 100 ccm Magenflüssigkeit erforderlich sind, auszudrücken. Eine Azidität von beispielsweise 43 p. c. bedeutet also, dass zur Neutralisation von 100 ccm Magenflüssigkeit 43 ccm $\frac{N}{10}$ Natronlauge erforderlich sind. Bestimmung der Azidität.

Von Wichtigkeit ist es auch, die Natur der im Mageninhalte vorkommenden Säure, bezw. Säuren, ermitteln zu können. Zu dem Zwecke und besonders zum Nachweis von freier Salzsäure sind zahlreiche Farbenreaktionen vorgeschlagen worden, welche sämtlich darauf basieren, dass die genannten Farbstoffe schon mit sehr kleinen Mengen Salzsäure eine charakteristische Färbung geben, während sie von Milchsäure und anderen organischen Säuren nicht oder erst bei einer Konzentration der letzteren, welche in dem Mageninhalte kaum vorkommen kann, den charakteristischen Farbenwechsel zeigen. Solche Reagenzien sind: ein Gemenge von Ferriazetat- und Rhodankaliumlösung (das Mohrsche, von mehreren Forschern modifizierte Reagenz), Methylanilinviolett, Tropäolin 00, Kongorot, Malachitgrün, Phlorogluzin-Vanillin, Dimethylamidoazobenzol u. a. Als Reagenzien auf freie Milchsäure sind dagegen von Uffelmann eine stark verdünnte amethystblaue Lösung von Eisenchlorid und Karbolsäure oder auch eine stark verdünnte, fast ungefärbte Lösung von Eisenchlorid vorgeschlagen worden. Diess Reagenzien geben mit Milchsäure, nicht aber mit Salzsäure oder mit flüchtigen fetten Säuren, eine zeisig- oder zitronengelbe Farbe. Reagenze auf freie Salzsäure und Milchsäure.

Über den Wert dieser Reagenzien auf freie Salzsäure oder Milchsäure ist indessen viel gestritten worden. Unter den Reagenzien auf freie Salzsäure scheinen jedoch insbesondere die von Steensma [1]) verschärfte Günzburgsche Phlorogluzin-Vanillinprobe, die Probe mit Tropäolin 00, in der Wärme nach Boas ausgeführt, und die Probe mit Dimethylamidoazobenzol, welche die empfindlichste sein soll, sich gut bewährt zu haben. Fallen diese Reaktionen positiv aus, so dürfte auch wohl die Anwesenheit von Salzsäure bewiesen sein. Ein negatives Ergebnis schliesst dagegen nicht die Gegenwart von Salzsäure aus, weil die Empfindlichkeit dieser Reaktionen einerseits eine begrenzte ist und andererseits auch durch gleichzeitige Gegen-

[1]) Bioch. Zeitschr. 8.

wart von Eiweiss, Pepton und angeblich auch anderen Stoffen mehr oder weniger beeinträchtigt werden kann. Die Milchsäurereaktionen können ihrerseits auch negativ ausfallen bei Gegenwart von einer, der Milchsäuremenge gegenüber, verhältnismässig grossen Menge von Salzsäure in der zu untersuchenden Flüssigkeit. Auch Zucker, Rhodan und andere Stoffe sollen diesen Reagenzien gegenüber wie Milchsäure sich verhalten können.

Nachweis der Milchsäure.

Behufs des Nachweises der Milchsäure schüttelt man am sichersten mit Äther aus und prüft den Rückstand in verschiedener Weise nach der Verdunstung des Äthers. Boas benutzt hierzu die Eigenschaft der Milchsäure, bei vorsichtiger Oxydation mit Schwefelsäure und Braunstein in Aldehyd und Ameisensäure zu zerfallen. Den Aldehyd weist man durch die Bildung von Jodoform, mit alkalischer Jodlösung, oder als Aldehydquecksilber, mit dem Nesslerschen Reagenze, nach. Ein anderes Verfahren haben Croner und Cronheim[1]) angegeben.

Quantitative Bestimmung.

Die quantitative Bestimmung besteht in der Überführung des Aldehydes in Jodoform mit $\frac{N}{10}$ Jodlösung und Kalilauge, Übersäuern mit Salzsäure, Titration mit $\frac{N}{10}$ Natriumarsenitlösung und Zurücktitrieren mit Jodlösung nach Zusatz von Stärkekleister, bis zur beginnenden Blaufärbung. (Siehe im übrigen die Originalaufsätze und die von Jerusalem[2]) ausgearbeitete Modifikation der Methode.)

Um den Wert der verschiedenen Reagenzien auf freie Salzsäure richtig beurteilen zu können, ist es selbstverständlich in erster Linie von der allergrössten Wichtigkeit, darüber im klaren zu sein, was man unter dem Begriffe freie Salzsäure zu verstehen hat. Es ist eine allbekannte Tatsache, dass die Salzsäure von Eiweissstoffen gebunden werden kann, und nach einer eiweissreichen Mahlzeit kann also ein bedeutender Teil der Salzsäure oder, wie man besonders bei Hunden beobachtet hat, die gesamte Salzsäure in Verbindung mit Eiweiss in dem Mageninhalte sich vorfinden. Diese, an Eiweiss gebundene Salzsäure kann nicht als frei angesehen werden, und aus diesem Grunde betrachten einige Forscher als weniger brauchbar alle solche Methoden, die, wie die Methode von Sjöqvist, sämtliche an anorganische Basen nicht gebundene Salzsäure anzeigen. Demgegenüber ist indessen zu bemerken, dass, nach den Erfahrungen vieler Forscher, die an Eiweiss gebundene Salzsäure physiologisch wirksam ist, und in dieser Hinsicht kann bezüglich neuerer Untersuchungen besonders auf diejenigen von Alb. Müller und J. Schütz[3]) hingewiesen werden. Diejenigen Reaktionen (Farbstoffreaktionen) welche nur die wirklich freie Salzsäure angeben, zeigen also nicht sämtliche „physiologisch wirksame" Salzsäure an. Der Vorschlag, statt der „freien" die „physiologisch wirksame" Salzäure zu bestimmen, hat also eine gewisse Berechtigung; und da die Begriffe freie und physiologisch wirksame Salzsäure sich gegenseitig nicht decken, muss man bei Beurteilung des Wertes einer bestimmten Reaktion stets damit im klaren sein, ob man die wirklich freie oder physiologisch wirksame Säure bestimmen will.

Freie und physiologisch wirksame Salzsäure.

Methode von Leo.

Die saure Reaktion kann teils von freier Säure, teils von sauren Salzen (Monophosphaten) und teils von beiden herrühren. Nach Leo[4]) kann man auf saure Phosphate mit kohlensaurem Kalk prüfen, von dem die freie Säure, nicht aber die Monophosphate neutralisiert werden. Reagiert der Magensaft nach dem Schütteln mit Kalziumkarbonat und dem Austreiben der Kohlensäure durch einen Luftstrom neutral, so enthielt er freie Salzsäure, reagiert er sauer, so enthielt er saure Phosphate, und wenn er weniger stark sauer als an-

[1]) Boas, Deutsch. med. Wochenschr. 1893 u. Münch. med. Wochenschr. 1893, Croner u. Cronheim, Berlin. klin. Wochenschr. 1905, S. 1080. Vergl. auch W. Thomas, Zeitschr. f. physiol. Chem. **50**.

[2]) E. Jerusalem, Bioch. Zeitschr. **12**.

[3]) Alb. Müller, Deutsch. Arch. f. klin. Med. **88** u. Pflügers Arch. **116**; J. Schütz, Wien. klin. Wochenschr. **20** u. Wien. med. Wochenschr. 1906 (ältere Literatur).

[4]) Zentralbl. f. d. med. Wiss. 1889, S. 481; Pflügers Arch. **48**, S. 614 u. Berlin. klin. Wochenschr. 1905, S. 1491.

fänglich reagiert, so enthielt er sowohl freie Säure wie saure Phosphate. Hierbei ist jedoch nicht zu übersehen, dass eine schwach saure Reaktion nach dem Behandeln mit Kalziumkarbonat auch von Eiweiss herrühren kann. Diese Methode ist auch zur quantitativen Bestimmung der freien Säure benutzt worden.

Zur Bestimmung der freien Salzsäure hat man verschiedene Titrierungsmethoden vorgeschlagen, die jedoch aus den in einem vorigen Kapitel (vergl. Bestimmung der Alkaleszenz des Blutserums S. 260) angeführten Gründen nicht zu sicheren Resultaten führen können. Zu dieser Bestimmung sind physikalisch-chemische Methoden notwendig, die aber bisher nicht für klinische Zwecke grössere Anwendung erfahren haben. Für die quantitative Bestimmung der Gesamtsalzsäure sind ebenfalls viele Methoden ausgearbeitet worden, unter denen die von K. Mörner und Sjöquist eine grosse Anwendung erfahren hat. Da aber der Wert einer gesonderten Bestimmung der freien und der gesamten Salzsäure zweifelhaft und jedenfalls umstritten ist, und da ferner diese Fragen hauptsächlich klinisches Interesse haben, wird bezüglich derselben auf die Handbücher der klinischen Untersuchungsmethoden von v. Jaksch, Eulenburg, Kolle und Weintraud und von Sahli hingewiesen. Dasselbe gilt auch bezüglich der Prüfung auf flüchtige Fettsäuren.

Quantitative Bestimmungen

III. Die Darmschleimhautdrüsen und ihre Sekrete.

Das Sekret der Brunnerschen Drüsen. Diese Drüsen sind teils als kleine Pankreasdrüsen und teils als Schleim- oder Speicheldrüsen aufgefasst worden. Ihre Bedeutung dürfte auch bei verschiedenen Tieren eine verschiedene sein. Beim Hunde sind sie nach Grützner den Pylorusdrüsen am meisten verwandt und sollen Pepsin enthalten. Dies stimmt auch mit den Beobachtungen von Glaessner und von Ponomarew, welche von einander nur darin abweichen, dass nach Ponomarew das Sekret bei alkalischer Reaktion unwirksam ist und demnach nur Pepsin enthält, während es nach Glaessner sowohl bei saurer wie bei alkalischer Reaktion wirksam ist und Pseudopepsin enthalten soll. Nach Abderhalden und Rona enthält das reine Duodenalsekret des Hundes ein proteolytisches Enzym, welches nicht dem Trypsin- sondern dem Pepsintypus angehört. Die Angaben über das Vorkommen eines diastatischen Enzyms in den Brunnerschen Drüsen sind streitig. Scheunert und Grimmer[1]) fanden in den Duodenaldrüsen von Pferd, Rind, Schwein und Kaninchen zwar diastatisches aber kein proteolytisches und kein labendes Enzym.

Brunnersche Drüsen.

Das Sekret der Lieberkühnschen Drüsen. Das Sekret dieser Drüsen ist mit Hilfe von am Darme, nach den Methoden von Thiry und Vella oder Pawlow angelegten Fisteln studiert worden. Beim Hunde findet nach Boldyreff[2]) bei leerem Magen in regelmässigen Intervallen, die etwa zwei Stunden betragen, eine ungefähr 15 Minuten dauernde, spärliche Sekretion statt. Während der Magenverdauung wird nach ihm der Saft auch periodisch aber weniger reichlich abgesondert, indem die Zeitintervalle viel länger, 3, 4 bis 5 Stunden sind. Sonst findet man allgemein die Angabe, dass Aufnahme von Nahrung die Sekretion hervorruft oder, wenn diese wie beim Lamme kontinuierlich ist (Pregl), die-

Darmsaft.

[1]) Grützner, Pflügers Arch. **12**; Glaessner, Hofmeisters Beiträge **1**; Ponomarew, Bioch. Zentralbl. **1**, S. 351; Abderhalden u. Rona, Zeitschr. f. physiol. Chem. **47**; Scheunert u. Grimmer, zitiert nach Bioch. Zentralbl. **5**, S. 673.

[2]) Thiry, Wien. Sitz.-Ber. **50**; Vella, Moleschotts, Unters. **13**; Boldyreff, Zeitschr. f. physiol. Chem. **50**.

selbe verstärkt. Dass der Übertritt des Chymus in den Darm die Absonderung des Darmsaftes vermehrt, ist auch auf Grund der Untersuchungen von Delezenne und Frouin nicht zu bezweifeln. Die Säure bewirkt nämlich eine Bildung von Sekretin (vergl. unten) und dieses erzeugt nach den genannten Forschern eine Sekretion auch des Darmsaftes. Das Sekretin steigert ferner unzweifelhaft die Absonderung des Pankreassaftes; und da der letztere nach Pawlow durch seine Wirkung im Darme die Darmsaftabsonderung anregt, ist es schwer zu verstehen, wie nach der Angabe Boldyreffs die Darmsaftabsonderung während der ganzen Magenverdauung schwach ist, bisweilen so schwach, dass kein oder fast gar kein Saft abgesondert wird. Unter den chemisch wirksamen, sekretionserregenden Reizmitteln wird auch allgemein Säure und Magensaft angegeben. Chemisch wirksame Reizmittel sind ferner Seifen, Chloral, Äther und, bei intravenöser Injektion, auch Darmsaft oder ein Extrakt der Schleimhaut (Frouin). Mehrere Salze, NaCl, Na_2SO_4 u. a., können sowohl nach intravenöser oder subkutaner Einführung wie nach direkter Applikation auf die Peritonealoberfläche des Darmes eine reichliche Sekretion von Flüssigkeit in den Darm bewirken, und diese Wirkung kann durch die antagonistische, hemmende Wirkung eines Kalksalzes aufgehoben werden (Mac Callum). Das, gewisse andere Absonderungen stark anregende Pilokarpin vergrössert dagegen nicht die Absonderung beim Lamme, und beim Hunde scheint es wenigstens nicht immer wirksam zu sein (Gamgee)[1].

Absonderung des Darmsaftes.

Mechanische Reizung der Schleimhaut wirkt steigernd auf die Sekretion sowohl beim Hunde (Thiry) wie beim Menschen (Hamburger und Hekma); es ist aber zweifelhaft, ob hierbei ein ganz physiologischer Saft abgesondert wird. In dem von Hamburger und Hekma[2]) beobachteten Falle floss der Saft am reichlichsten des Nachts, sowie zwischen 5 und 8 Uhr nachmittags, am spärlichsten zwischen 2 und 5 Uhr nachmittags. Über die Menge des im Laufe von 24 Stunden abgesonderten Darmsaftes liegen keine brauchbaren Angaben vor.

Absonderung des Saftes.

Nach Delezenne und Frouin soll der bei Vermeidung von jeder mechanischen Reizung spontan aus einer Fistel ausfliessende Saft beim Hunde 10 mal so reichlich im Duodenum wie in den mittleren oder unteren Teilen von Jejunum sein. Im oberen Teile der Dünndärme ist dagegen nach Röhmann das Sekret beim Hunde spärlicher, schleimig gallertähnlich, in dem unteren mehr dünnflüssig mit gallertähnlichen Klümpchen oder Flöckchen. Der Darmsaft reagiert gegen Lackmus stark alkalisch, entwickelt nach Säurezusatz Kohlensäure und enthält (beim Hunde) eine fast konstante Menge NaCl und Na_2CO_3, bezw. 4,8—5 und 4—5 p. m. (Gumilewski, Röhmann)[3]). Im Darmsafte des Lammes

Absonderung.

[1]) Delezenne u. Frouin, Compt. rend. soc. biol. **56**; Frouin ebenda **56** u. **58**; Mac Callum, Univers. of California Publications **1**, 1904. Gamgee, Die physiol. Chem. d. Verdauung, Deutsche Ausgabe 1897, S. 427 u. f. (Literatur).

[2]) Journ. de physiol. et d. path. gén. 1902 u. 1904.

[3]) Gumilewski, Pflügers Arch. **39**; Röhmann ebenda **41**.

entsprach die Alkaleszenz 4,54 p. m. Na_2CO_3. Der Darmsaft enthält Eiweiss (Thiry fand 8,01 p. m. davon), dessen Menge mit der Dauer der Absonderung abnehmen soll. Die Menge der festen Stoffe ist schwankend. Sie beträgt bei Hunden 12,2—24,1 p. m., beim Lamme 29,85 p. m. Das spez. Gew. war beim Hunde (Thiry) 1,010—1,0107 und beim Lamme (Pregl) als Mittel 1,0143. Der Darmsaft des Lammes enthielt 18,097 p. m. Eiweiss, 1,274 p. m. Albumose und Muzin, 2,29 p. m. Harnstoff und 3,13 p. m. übrige organische Stoffe. Der Darmsaft.

Über den Darmsaft des Menschen liegen Untersuchungen von Demant, Turby und Manning, H. Hamburger und Hekma und Nagano[1]) vor. Auch beim Menschen ist der Darmsaft von niedrigem spez. Gewicht, etwa 1,007, einem Gehalte von gegen 10—14 p. m. festen Stoffen und gegen Lackmus stark alkalischer Reaktion. Der Gehalt an Alkali, als Natriumkarbonat berechnet, beträgt nach Nagano, Hamburger und Hekma 2,2 p. m., der Gehalt an NaCl 5,8—6,7 p. m. Die Gefrierpunktsbestimmung ergab $\Delta = -0{,}62^0$ (Hamburger und Hekma). Darmsaft vom Menschen.

Der Darmsaft des Hundes enthält nach Boldyreff[2]) eine Lipase, die besonders auf emulgiertes Fett (Milch) wirkt und von der Pankreaslipase unter anderem auch dadurch verschieden ist, dass ihre Wirkung nicht durch Galle befördert wird. Der Darmsaft enthält ferner sowohl bei Tieren wie beim Menschen das von O. Cohnheim entdeckte Enzym, Erepsin, welches regelmässig nicht auf natives Eiweiss, sondern nur auf Albumosen und Peptone spaltend wirkt. Er enthält möglicherweise auch eine Nuklease und endlich wirkt er auch schwach amylolytisch. Der Saft und, wie mehrere Forscher behauptet haben, in noch höherem Grade die Schleimhaut enthält ferner, wie die von vielen Forschern bestätigten Beobachtungen von Paschutin, Brown und Heron, Bastianelli und Tebb[3]) gezeigt haben, Invertase und Maltase. Auch ein den Milchzucker invertierendes Enzym, eine Laktase, kommt, wie die Untersuchungen von Röhmann und Lappe, Pautz und Vogel, Weinland, Orbán[4]) gelehrt haben, bei neugeborenen Kindern und jungen Tieren, aber auch bei erwachsenen Säugetieren, welche Milch in der Nahrung erhalten, vor. Die Laktase kann ebenfalls reichlicher in der Schleimhaut als in dem Safte enthalten sein und nach einigen kommt sie überhaupt nur in den Zellen vor. Die Angaben über das Vorkommen eines glukosidspaltenden Enzymes sind strittig (Frouin, Omi[5]). Enzyme.

[1]) Demant, Virchows Arch. **75**; Turby u. Manning, Zentralbl. f. d. med. Wiss. 1892, S. 945; Hamburger u. Hekma l. c.; Nagano, Mitt. aus d. Grenzgeb. d. Med. u. Chir. **9**.

[2]) l. c.

[3]) Paschutin, Zentralbl. f. d. med. Wiss. 1870, S. 561; Brown u. Heron, Annal. d. Chem. u. Pharm. **204**: Bastianelli, Moleschotts Unters. **14** (ältere Literatur). Vergl. ferner Miura, Zeitschr. f. Biol. **32**; Widdicombe Journ. of Physiol. **28**; Tebb ebenda **15**.

[4]) Röhmann u. Lappe, Ber. d. d. chem. Gesellsch. **28**; Pautz u. Vogel, Zeitschr. f. Biol. **32**; Weinland ebenda **38**; Orban, Malys Jahresb. **29**.

[5]) A. Frouin u. P. Thomas, Arch. internat. de Physiol. **7**; K. Omi, Das Verhalten des Salizins im tierischen Organismus. Inaug.-Dissert., Breslau 1907.

Antienzyme. Enterokinase.

Ausser dem Erepsin und den oben genannten Enzymen enthält die Darmschleimhaut auch Antienzyme, Antipepsin und Antitrypsin (Danilewsky, Weinland[1]), ferner Enterokinase oder eine Muttersubstanz derselben und endlich auch das sog. Prosekretin. Diese zwei letztgenannten Stoffe, die in inniger Beziehung zu der Absonderung des Pankreassaftes stehen, sollen im Zusammenhange mit dieser Verdauungsflüssigkeit abgehandelt werden.

Entstehungsort der Enzyme.

Die verschiedenen Enzyme werden nicht in gleicher Menge in allen Abschnitten des Darmes gebildet. Diastase und Invertase kommen nach Boldyreff überall im Darme, die Lipase dagegen nicht in den unteren Abschnitten vor. Die Kinase findet man nur in den oberen Teilen (Boldyreff, Bayliss und Starling, Delezenne). Nach Hekma kommt die Kinase im ganzen Darme vor, am reichlichsten jedoch im Duodenum und in den oberen Teilen des Jejunums. Die Enzyme finden sich nach Falloise im allgemeinen am reichlichsten in den obersten Teilen des Darmes; das Erepsin soll aber in grösserer Menge im Jejunum als im Duodenum vorhanden sein. Bezüglich des Erepsins sind jedoch nach den Untersuchungen von Vernon die Verhältnisse bei verschiedenen Tieren etwas ungleich. Bei der Katze und dem Igel ist das Duodenum reicher an Erepsin als das Jejunum und Ileum; beim Kaninchen ist umgekehrt das Ileum bedeutend reicher daran als das Duodenum. Das Sekretin wird nach Bayliss und Starling ausschliesslich im oberen Teile des Darmes gebildet. Als Bildungsstätten der Enzyme werden im allgemeinen die Epithelzellen der Drüsen oder der Schleimhaut bezeichnet, und dasselbe gilt nach Bayliss und Starling, Hekma, Falloise u. a. auch für die Enterokinase, welche dagegen nach Delezenne[2]) in den Leukozyten und den Peyerschen Drüsen gebildet wird.

Darmproteid.

Die Darmschleimhaut enthält nach Bottazzi[3]) ein sehr kompliziertes Proteid, welches in Wasser und Alkali leicht löslich ist und von Säuren gefällt wird. Es gerinnt bei 55 bis 56° und enthält wahrscheinlich auch Kohlehydrat und viel Eisen. Intravenöse Injektion dieses Proteids ruft eine reichliche Sekretion von Speichel, Pankreassaft, Galle und Darmsaft hervor und wirkt erregend auf die peristaltische Bewegung.

Erepsin.

Erepsin. Dieses von O. Cohnheim endeckte Enzym wirkt nicht spaltend auf native Eiweisskörper, das Kasein ausgenommen, hat aber die Fähigkeit Albumosen, Peptone und gewisse Polypeptide zu spalten. Hierbei entstehen sowohl Mono- wie Diaminosäuren. Das Erepsin kommt sowohl in der Schleimhaut wie in dem Darmsafte sowohl von Menschen wie von Hunden vor; die Schleimhaut scheint aber reicher daran als der Saft zu sein (Salaskin, Kutscher und Seemann)[4]). Ausser im Darme kommt auch im Pankreas ein erepsin-

[1]) Vergl. Fussnote 3, S. 458.

[2]) Boldyreff, Arch. des scienc. biol. de St. Pétersbourg **11**; Bayliss u. Starling, Journ. of Physiol. **29**, **30**; Hekma, l. c.; Falloise, vergl. Bioch. Zentralbl. **4**, S. 153; Vernon, Journ. of Physiol. **33**; Delezenne, Compt. rend. soc. biol. **54** u. **56**.

[3]) Vergl. Bioch. Zentralbl. **3**, S. 65.

[4]) Cohnheim, Zeitschr. f. physiol. Chem. **33**, **35**, **36** u. **47**; Salaskin ebenda **35**; Kutscher u. Seemann ebenda **35**.

ähnliches Enzym vor (Bayliss und Starling, Vernon), welches auf Kasein, nicht aber oder nur schwach auf frisches Fibrin wirkt. Dieses Erepsin ist vielleicht identisch mit dem in Pankreas von F. Sachs nachgewiesenen, auf Nukleinsäure wirkenden Enzyme, Nuklease, denn nach Nakayama wirkt das Erepsin zum Unterschied von dem Trypsin spaltend auf Nukleinsäure. Das Erepsin zeigt eine grosse Ähnlichkeit mit den bei der Autolyse wirkenden, intrazellulären Enzymen, und nach Vernon kommen Erepsine in den verschiedenen Geweben sowohl bei Evertebraten wie bei Vertebraten vor. Diese Gewebserepsine, welche in naher Beziehung zu den Autolyseenzymen stehen, wenn sie nicht mit ihnen identisch sind, verhalten sich jedoch etwas anders als das Darmerepsin und ihre Identität mit dem letzteren ist jedenfalls nicht bewiesen. Wie Erepsin wirkende Enzyme kommen auch nach Vines[1]) in allen bisher untersuchten Pflanzen vor. Das Erepsin.

Das Erepsin wird beim Erhitzen schon bei + 59° C unwirksam gemacht. Es wirkt am besten bei alkalischer, aber kaum bei schwach saurer Reaktion. Hierdurch, wie auch dadurch, dass bei seiner Wirkung auf Peptonsubstanzen nur wenig Ammoniak abgespalten wird, unterscheidet es sich von einigen der bisher etwas näher untersuchten Autolyseenzyme. Das Optimum der Alkaleszenz ist nach Euler[2]), wenigstens bei Spaltung von einem Polypeptide, bedeutend niedriger als das Optimum für die Trypsinverdauung. Das Erepsin.

Das Sekret der **Drüsen im Dickdarme und Enddarme** scheint hauptsächlich Schleim zu sein. Auch an diesem Teile des Darmes, welcher wohl hauptsächlich wenn nicht ausschliesslich als Resorptionsorgan anzusehen ist, sind Fisteln angelegt worden. Die Untersuchungen über die Wirkung des Sekretes auf Nahrungsmittel haben jedoch keine entscheidenden Resultate geliefert. Sekret des Dickdarmes.

IV. Die Pankreasdrüse und der Pankreassaft.

Bei den Evertebraten, welchen eine Pepsindigestion fehlt und bei welchen auch keine Gallenbereitung vorkommt, scheint das Pankreas oder wenigstens ein damit analoges Organ die wesentlichste Verdauungsdrüse zu sein. Umgekehrt fehlt bei einigen Vertebraten, wie bei einigen Fischen, ein anatomisch wohl charakterisiertes Pankreas. Diejenigen Funktionen, welche diesem Organe sonst zukommen, scheinen bei diesen Tieren von der Leber, die also mit Recht als Hepatopankreas bezeichnet werden kann, übernommen zu werden. Beim Menschen und den meisten Vertebraten ist dagegen die Bereitung der Galle und die Absonderung gewisser, für die Verdauung wichtiger Enzyme auf zwei getrennte Organe, Leber und Pankreas verteilt. Pankreas.

Die **Pankreasdrüse** ist in gewisser Hinsicht der Parotisdrüse ähnlich. Die absondernden Elemente derselben bestehen aus kernführenden Zellen, deren

[1]) Bayliss u. Starling, Journ. of Physiol. **30**; Vernon ebenda **30** u. **33**; F. Sachs, Zeitschr. f. physiol. Chem. **46**; Nakayama ebenda **41**; Vines, Annals of Botany **18**, **19**, **23**.

[2]) Zeitchr, f. physiol. Chem. **51**.

Grundsubstanz eine in Wasser stark aufquellende, eiweissreiche Masse darstellt, in welcher wenigstens zwei verschiedene Zonen zu unterscheiden sind. Die äussere Zone ist mehr homogen, die innere durch eine Menge von Körnchen trübe. Ungefähr an der Grenze zwischen den zwei Zonen liegt der Kern, dessen Lage jedoch mit der wechselnden relativen Grösse der zwei Zonen wechseln kann. Nach HEIDENHAIN[1]) soll nämlich in einem ersten Stadium der Verdauung, in welchem die Absonderung lebhaft ist, der innere Teil der Zellen an Grösse abnehmen, indem er zu Sekret wird, während gleichzeitig die äussere Zone durch Anfnahme von neuem Material sich vergrössert. In einem späteren Stadium, in welchem die Sekretion abgenommen und die Resorption der Nahrungsstoffe stattgefunden hat, soll die innere Zone wiederum auf Kosten der äusseren sich vergrössern, indem die Substanz der letzteren in die Substanz der ersteren sich umwandelt. Unter physiologischen Verhältnissen sind also die Zellen einer stetigen Veränderung unterworfen, einem Verbrauche nach innen und einem Zuwachse nach aussen. Die körnige, innere Zone soll in das Sekret umgewandelt werden, und die äussere, mehr homogene Zone, welche das Ersatzmaterial enthält, soll dann in körnige Substanz sich umsetzen. Die sog. LANGERHANSschen Zellen hat man in Beziehung zu der inneren Sekretion oder einer bei dem Zuckerumsatze im Tierkörper beteiligten Substanz gesetzt[2]).

Die Zellen der Pankreasdrüse.

Pankreas.

Die Hauptmenge der in der Drüse enthaltenen Proteinsubstanzen besteht, wie es scheint, aus in Wasser oder Neutralsalzlösung unlöslichem Eiweiss und aus Nukleoproteiden, denen gegenüber das angeblich in der Drüse vorkommende Globulin und das Albumin jedenfalls nur in geringen Mengen vorhanden sein können. Unter den Proteiden ist am genausten studiert die von UMBER isolierte, vorher von HAMMARSTEN[3]) gefundene und als α-Proteid, bezeichnete Substanz. Dieses Nukleoproteid enthält (als Mittel) 1,67 p. c. **P**, 1,29 p. c. **S**, 17,12 p. c. **N** und 0,13 p. c. **Fe**. Es liefert beim Sieden das von HAMMARSTEN als β-Proteid bezeichnete, viel phosphorreichere Nukleoproteid. Das native Proteid (α) ist die Muttersubstanz der Guanylsäure; es wird nach UMBER bei der Pepsinverdauung ohne Rest gelöst und liefert hierbei wie bei der Trypsinverdauung einerseits Guanylsäure und auf der anderen Seite Albumosen und Peptone. Das Proteid kann aus der Drüse mit physiologischer Kochsalzlösung extrahiert und mit Essigsäure gefällt werden. Ausser diesem Proteid muss im Pankreas mindestens noch eines enthaltenen sein, welches die Muttersubstanz der aus Pankreas erhältlichen Thymonukleinsäure ist.

Nukleoproteide des Pankreas.

Ausser diesen Proteinsubstanzen enthält die Drüse auch mehrere Enzyme oder richtiger Zymogene, von denen unten die Rede sein wird. Unter den Extraktivstoffen, welche übrigens wohl zum Teil durch postmortale Veränderungen und chemische Eingriffe entstanden sein dürften, sind zu nennen Leuzin

[1]) PFLÜGERs Arch. **10**.

[2]) Vergl. hierüber auch DIAMARE u. KULIABKO, Zentralbl. f. Physiol. **19** u. **18**; RENNIE ebenda **18** und SAUERBECK, VIRCHOWs Arch. **177**, Suppl.

[3]) UMBER, Zeitschr. f. klin. Med. **40** u. **43**; HAMMARSTEN, Zeitschr. f. physiol. Chem **19**.

(Butalanin), Tyrosin, Purinbasen in wechselnden Mengen[1]), Inosit, Milchsäure, flüchtige Fettsäuren und Fette. Die Mineralstoffe zeigen der Menge nach sehr bedeutende Unterschiede nicht nur bei Tieren und Menschen, sondern auch bei Männern und Frauen (Gossmann). Das Kalzium scheint nach Gossmann regelmässig in bedeutend grösserer Menge als das Magnesium vorhanden zu sein. Nach Bestimmungen von Oidtmann enthielt das Pankreas einer alten Frau 745,3 p. m. Wasser, 245,7 p. m. organische und 9,5 p. m. anorganische Stoffe. Gossmann[2]) fand bei einem Manne 17,92 und bei einer Frau 13,05 p. m. Asche. Extraktivstoffe.

Ausser ihrer, schon in einem vorigen Kapitel (8) besprochenen Beziehung zu der Umsetzung des Zuckers im Tierkörper hat die Pankreasdrüse die Aufgabe, einen für die Verdauung besonders wichtigen Saft abzusondern.

Der Pankreassaft. Dieses Sekret gewinnt man durch Anlegen einer Fistel an dem Ausführungsgange nach den von Bernard, Ludwig, und Heidenhain angegebenen, von Pawlow[3]) vervollkommneten Methoden. Pankreassaft.

Bei Pflanzenfressern, welche, wie das Kaninchen, ununterbrochen verdauen, ist die Absonderung des Pankreassaftes eine kontinuierliche. Bei den Fleischfressern scheint sie dagegen intermittent und von der Verdauung abhängig zu sein. Beim Hungern hört die Absonderung fast ganz auf, fängt aber nach Aufnahme von Nahrung bald wieder an und erreicht nach Bernstein Heidenhain und anderen innerhalb der drei ersten Stunden ein Maximum. Nach Pawlow und seiner Schule (Walther)[4]) ist indessen dieses Maximum von der Art der Nahrung abhängig. Es tritt nach Milchnahrung in der 3.—4. Stunde, nach Brotnahrung am Ende der zweiten und nach Fleischfütterung noch früher auf. Die Qualität des Saftes ist auch nach der Pawlowschen Schule von der Nahrung abhängig, und der Gehalt an einem jeden der drei Enzyme, Diastase, Trypsin und Lipase, soll in zweckmässiger Weise nach Art der Nahrung sich ändern. Dass der Saft nach verschiedener Nahrung in verschiedener Menge und von verschiedener Zusammensetzung abgesondert wird, ist auch von vielen anderen bestätigt worden. Auf der anderen Seite kann aber seine Zusammensetzung bei einer und derselben Nahrung grossen Schwankungen unterworfen sein (Mazurkiewicz), und es ist schwer, einen ganz bestimmten Zusammenhang zwischen Nahrung und Zusammensetzung des Saftes zu finden. Beim Menschen beobachtete Wohlgemuth[5]) eine reichlichere Absonderung nach Kohlehydrat als nach eiweiss- Absonderung und Nahrung.

[1]) Vergl. Kossel, Zeitschr. f. physiol. Chem. **8**.

[2]) Gossmann, Malys Jahresb. **30**; Oidtmann, Zit. nach v. Gorup-Besanez, Lehrb. 4. Aufl., S. 732.

[3]) Bernard, Leçons de Physiol. **2**, S. 190; Ludwig, vergl. Bernstein, Arbeiten a. d. physiol. Anstalt zu Leipzig **4**, 1869; Heidenhain, Pflügers Arch. **10**, S. 604; Pawlow, Die Arbeit der Verdauungssdrüsen, Wiesbaden 1898 und Ergebn. der Physiol. **1**, Abt. 1.

[4]) Bernstein l. c., Fussnote 2; Walther, Arch. des scienc. biol. de St. Pétersbourg **7**.

[5]) W. Mazurkiewicz, Pflügers Arch. **121**; Wohlgemuth, Berlin. klin. Wochenschr. **44**; K. Glaessner u. H. Popper, Deutsch. Arch. f. klin. Med. **94**.

reicher Nahrung. Glaessner und Popper beobachteten umgekehrt beim Menschen nach Kohlehydrat die geringste Saftmenge und nach gemischter Kost etwa dieselbe Menge wie nach Eiweiss oder Fettzufuhr. Gegen die Pawlowsche Lehre von einer Anpassung des Enzymgehaltes an die Art der Nahrung hat man auch von mehreren Seiten Einwendungen erhoben, und zum Teil hat man den Beobachtungen, auf welchen diese Lehre basierte, eine andere Deutung gegeben, indem man, insoferne als es um die proteolytische Wirkung sich handelt, dieselbe in Beziehung zu der mehr oder weniger vollständigen Aktivierung des Trypsinogens gebracht hat.

Absonderung und Nahrung.

Pawlow und seine Schüler, in erster Linie Schepowalnikoff, haben nämlich gezeigt, dass die schon oben (S. 464) erwähnte Enterokinase das Trypsinogen aktivieren, d. h. in Trypsin überführen kann. Diese Beobachtungen sind später von vielen anderen, namentlich von Delezenne und Frouin, Popielski, Camus und Gley, Bayliss und Starling, Zunz bestätigt und erweitert worden. Der ganz reine Saft enthält, wenigstens in der Regel, nur Trypsinogen und kein Trypsin. Durch Beimengung von Darmsaft oder Berührung mit der Darmschleimhaut wird aber das Trypsinogen durch die Kinase in Trypsin umgewandelt. Die Enterokinase, welche selbst ohne Wirkung auf Eiweiss und also kein proteolytisches Enzym ist, kennt man nicht näher. Sie wird durch Erhitzen unwirksam und ist deshalb von vielen Seiten (auch Pawlow) als ein Enzym angesehen worden. Andere dagegen, wie Hamburger und Hekma, Dastre und Stassano stellen die Enzymnatur der Enterokinase aus dem Grunde in Abrede, weil nach ihnen eine bestimmte Menge Darmsaft nur eine bestimmte Menge Trypsin zu aktivieren vermag. Enterokinase hat man beim Menschen und bei allen untersuchten Säugetieren gefunden. Nach den meisten Forschern wird sie von den Drüsen oder den Zellen der Darmmukosa gebildet; nach Delezenne stammt sie dagegen von den Peyerschen Haufen und von Lymphdrüsen und Leukozyten überhaupt her, weshalb auch unreines, leukozytenhaltiges Fibrin als eine Kinase wirken soll. Diese Angaben von Delezenne sind indessen von Bayliss und Starling, Hekma u. a. bestritten worden.

Aktivierung durch Kinase.

Enterokinase.

Diesen Erfahrungen über Enterokinase entsprechend hat man auch (Lintwarew u. a.) die Angaben von der Anpassung des Fermentgehaltes an die Art der Nahrung derart gedeutet, dass nach verschiedener Nahrung der Saft ungleich stark proteolytisch aktiviert sein soll. Nach Lintwarew soll also nach Brot- und Milchnahrung reichlich Saft mit viel Trypsinogen aber wenig Trypsin, nach reiner Fleischkost dagegen eine kleinere Menge eines nur Trypsin, aber kein Trypsinogen enthaltenden Saftes abgesondert werden. Gegenüber diesen Angaben steht aber die allgemein verbreitete, namentlich auf Grund der Untersuchungen von Delezenne, Frouin, Popielsky, Bayliss und Starling, Prym u. a.[1]) gegründete Ansicht, dass der unter dem Einflusse der Nahrung

Anpassung des Saftes an die Nahrung.

[1]) Bezüglich der Literatur über Enterokinase, Sekretin und Pankreassaftabsonderung kann auf das sehr reichhaltige Literaturverzeichnis bei O. Cohnheim in Bioch. Zentralbl. **1**,

abgesonderte, rein aufgesammelte Saft nur Trypsinogen aber kein Trypsin enthält. Nach FROUIN[1]) soll ferner der Einfluss der verschiedenen Nahrung darin bestehen, dass die letztere dem Safte eine verschiedene Aktivabilität erteilt. Für die Aktivierung zum maximalen Trypsingehalte soll nämlich nach ihm der Fleischsaft nur $^1/_{500}$—$^1/_{1000}$, der Brotsaft dagegen $^1/_{20}$—$^1/_{10}$ seines Volumens Darmsaft erfordern. Die Frage nach dem Einflusse der Nahrung auf die Beschaffenheit des Saftes ist also strittig und weiterer Prüfung bedürftig.

Wenn nun der nach Aufnahme von Nahrung abgesonderte Saft nach der gang und gäbe Ansicht regelmässig trypsinfrei ist, so kann dagegen unter anderen Umständen ein trypsinhaltiger Saft abgesondert werden. So ist nach CAMUS und GLEY der unter dem Einflusse von Sekretin (vergl. unten) abgesonderte Saft nicht immer trypsinfrei und die durch WITTEpepton oder Pilokarpin angeregte Absonderung liefert einen Saft, welcher, wie auch ZUNZ fand, oft oder meistens Trypsin enthält und direkt wirksam ist. Nach CAMUS und GLEY kann also nicht nur eine äussere Aktivierung des Trypsinogens in dem Safte sondern auch eine innere in der Drüse stattfinden. Eine Selbstaktivierung des Saftes in gewissen Fällen wird auch von anderen, wie von SAWITSCH[2]), angenommen. Trypsinhaltiger Saft.

Eine Aktivierung des Trypsinogens zu Trypsin soll nach den von GACHET und PACHON, BELLAMY, MENDEL und RETTGER u. a. bestätigten Untersuchungen HERZENS im Leben in noch unbekannter Weise durch einen, seiner Natur nach unbekannten Stoff, welcher in der während der Verdauung kongestionierten Milz gebildet wird, bewirkt werden können. Diese, schon längst von SCHIFF[3]) wiederholt behauptete „Ladung" des Pankreas von der Milz aus ist jedoch in der letzteren Zeit von PRYM in Abrede gestellt worden. Exstirpation der Milz ist nämlich nach ihm ohne Einwirkung auf die Beschaffenheit des Pankreassaftes, und die intravenöse Injektion von Milzinfus ist bei einem entmilzten Hunde mit permanenter Pankreasfistel ebenfalls ohne Wirkung. Die Beobachtungen HERZENS, dass eine Milzinfusion ein schwach wirkendes Pankreasinfus stark aktivieren kann, konnte PRYM[4]) allerdings bestätigen, leitet aber die Wirkung wesentlich von Mikroorganismen her. Milz und Pankreassaft.

Als intraglanduläre Enzymbildung im Pankreas ist die von WEINLAND und von BAINBRIDGE beobachtete Bildung von Laktase nach Einführung von Milchzucker in den Darm aufzufassen. Dies soll ein besonders schlagender, spezieller Fall des von BROCARD auf Grund seiner Untersuchungen behaupteten allgemeinen Gesetzes, dass die Art der Nahrung einen wesentlichen Einfluss auf die Entstehung der hydrolytischen Fermente im Körper ausübt („c'est l'aliment qui fait le ferment") sein. Diese Laktasebildung ist aber von anderen wie BIERRY und PLIMMER[5]) geläugnet worden. Bildung von Laktase.

Die Umwandlung von Trypsinogen in Trypsin in der ausgeschnittenen Drüse oder in einem Infuse unter dem Einflusse von Luft und Wasser und

S. 169 und S. ROSENBERG ebenda **2**, S. 708 verwiesen werden; PRYM, PFLÜGERS Arch. **104** u. **107**.

[1]) Compt. rend. soc. biol. **63**.

[2]) CAMUS u. GLEY, Journ. de Physiol. et de Pathol. gén. Nr. 6, 1907; ZUNZ, Recherches sur l'activation du suc pankréatique par les Sels. Bruxelles 1907; W. SAWITSCH, Zentralbl. f. d. ges. Physiol. u. Path. des Stoffwechsels 1909.

[3]) BELLAMY, Journ. of Physiol. **27**; MENDEL u. RETTGER, Amer. Journ. of Physiol. **7**. Eine sehr vollständige Literaturübersicht findet man bei MENIA BESBOKAIA: Du rapport fonctionell entre le pankréas et la rate. Lausanne 1901.

[4]) PFLÜGERS Arch. **104** u. **107**.

[5]) WEINLAND, Zeitschr. f. Biol. **38** u. **40**; BROCARD, Journ. de Physiol. et Pathol. gén. **4**; BAINBRIDGE, Journ. of Physiol. **31**; BIERRY, Compt. Rend. **140** und Compt. rend. soc. biol. **58**; PLIMMER, Journ. of Physiol. **34**.

angeblich auch von anderen Stoffen ist seit lange bekannt. Nach VERNON soll das Trypsin selbst das Trypsinogen kräftig aktivieren, und es soll in dieser Hinsicht noch wirksamer als die Enterokinase sein. Die Richtigkeit dieser Angabe wird jedoch von BAYLISS und STARLING und von HEKMA geleugnet. Die seit den Untersuchungen HEIDENHAINS gang und gäbe Ansicht, dass der Umsatz des Trypsinogens in Trypsin auch durch Säuren befördert wird, soll nach HEKMA[1]) ebenfalls nicht richtig sein. Ausser der Enterokinase und den Mikroorganismen, deren aktivierende Wirkung allgemein anerkannt ist, gibt es aber auch andere Aktivatoren des Trypsinogens, nämlich nach WOHLGEMUTH[2]) Leberpressaft und gewisse Aminosäuren und endlich, wie zuerst DELEZENNE zeigte und dann ZUNZ durch weitere Untersuchungen bestätigt hat, vor allem die Kalksalze[3]). Die letzteren wirken nicht sogleich, sondern erst nach einiger Zeit, z. B. ein paar Stunden, aber dann wie mit einem Schlage aktivierend. Für die verdauende Wirkung des Saftes sind die Kalksalze nicht notwendig, und wenn die Aktivierung einmal stattgefunden hat, können sie ohne Schaden entfernt werden. Sie wirken also gewissermassen ähnlich wie bei der Blutgerinnung. Dieselbe Bedeutung wie für die Aktivierung des Trypsinogens haben die Kalksalze nach DELEZENNE auch für die Aktivierung eines Labzymogens in dem Safte. Dieses Zymogen wird auch von der Enterokinase aktiviert.

Aktivierung des Trypsinogens.

Wirkung der Kalksalze.

Die Art und Weise, wie das Trypsinogen in Trypsin übergeführt wird, ist noch unbekannt und ist Gegenstand streitiger Ansichten. Nach einer von PAWLOW herrührenden, namentlich von BAYLISS und STARLING verteidigten Ansicht wird das Trypsinogen durch die Einwirkung der Kinase in Trypsin umgewandelt. Nach der Ansicht von DELEZENNE, DASTRE und STASSANO u. a.[4]) ist das Trypsin dagegen eine Verbindung zwischen Kinase und Trypsinogen, analog den Hämolysinen, welche nach der EHRLICHschen Seitenkettentheorie Verbindungen zwischen einem Komplemente und einem Ambozeptor sind.

Aktivierung des Trypsinogens.

Inwieweit die zwei anderen Enzyme, die Diastase und Lipase, als solche oder als Zymogene abgesondert werden, ist noch nicht ganz sicher bekannt. Sie scheinen aber beide jedenfalls zum Teil als fertige Enzyme abgesondert zu werden.

Als spezifische Reize für die Sekretion des Pankreassaftes wirken nach PAWLOW und seinen Mitarbeitern Säuren verschiedener Art — folglich sowohl die Salzsäure wie die Milchsäure — und Fette, die letzteren wahrscheinlich erst durch die aus ihnen entstandenen Seifen. Alkalien und Alkalikarbonate wirken dagegen eher hemmend ein. Die Säuren wirken durch Einwirkung auf die Duodenalschleimhaut. Das Wasser, welches eine Absonderung von saurem Magensaft bewirkt, wird also ein indirektes Reizmittel für die Pankreassekretion,

Reizmittel für die Absonderung.

---

[1]) VERNON, Journ. of Physiol. **28**; HEKMA, Kon. Akad. v. Wetensch. te Amsterdam 1903 und Arch. f. (Anat. u.) Physiol. 1904; BAYLISS u. STARLING, Journ. of Physiol. **30**.

[2]) Bioch. Zeitschr. **2**.

[3]) DELEZENNE, Compt. rend. soc. biol. **59**, **60**, **62**, **63**; ZUNZ l. c., Fussnote 2, S. 469.

[4]) BAYLISS u. STARLING, Journ. of Physiol. **30** u. **32**, wo auch die anderen Forscher zitiert sind, und ferner Fussnote 1, S. 468.

soll aber auch ein selbständiger Erreger sein. Das psychische Moment dürfte, wenigstens in erster Linie, eine indirekte Wirkung (Sekretion von saurem Magensaft) ausüben, und die Nahrungsmittel können ebenfalls durch ihre Wirkung auf die Magensaftabsonderung bei der Pankreassekretion indirekt wirksam sein.

Das wichtigste chemische Reizmittel für die Absonderung des Saftes ist die Salzsäure. Über den Mechanismus der Säurewirkung ist man nicht einig; nach der Pawlowschen Schule rufen aber die Säuren reflektorisch vom Darme aus die Sekretion hervor. Dass eine Reflexwirkung hierbei beteiligt ist, lässt sich wohl auf Grund der Untersuchungen von Popielski, Wertheimer und Lepage, Fleig[1]) u. a. kaum leugnen; nach den Untersuchungen von Bayliss und Starling, die von Camus, Gley, Fleig, Herzen, Delezenne u. a. bestätigt worden sind, muss aber noch ein zweites wichtiges Moment hierbei wirksam sein. Nach Bayliss und Starling kann man nämlich mit Salzsäure von 4 p. m. aus der Darmschleimhaut einen Stoff extrahieren, den sie Sekretin genannt haben und welcher, in das Blut eingeführt, eine Sekretion von Pankreassaft, Galle und nach einigen auch von Speichel und Darmsaft hervorruft. Das Sekretin, welches nach Bayliss und Starling[2]) bei allen untersuchten Wirbeltieren dasselbe ist, wird durch Erhitzen nicht zerstört; es ist demnach nicht mit der Enterokinase identisch und wird nicht als ein Enzym betrachtet. Es entsteht nach ihnen unter der Einwirkung von Säure aus einer anderen Substanz, dem Prosekretin. Nach Delezenne und Pozerski[3]) kommt jedoch das Sekretin schon als solches in der Darmschleimhaut vor, und die Säure wirkt nur durch Ausschaltung besonderer, hemmend wirkender Stoffe. Die Sekretinwirkung ist übrigens nach Popielski anderer Art als die Säurewirkung, und man kann sie auch mit Wittepepton hervorrufen. Nach ihm ist das Sekretin kein spezifischer Bestandteil des Darmes, sondern eine im Körper weit verbreitet vorkommende Substanz. Gizelt leugnet ebenfalls das Vorkommen eines spezifischen Sekretins und er stellt diesen Stoff dem Pepton gleich. v. Fürth und C. Schwarz[4]) heben auch die hinsichtlich der Natur des Sekretins herrschende Unsicherheit hervor. Nach ihnen ist das Sekretin wahrscheinlich ein Gemenge von Stoffen, unter welchen wohl auch das von ihnen in der Darmwand gefundene Cholin eine Rolle als Sekretionserreger spielt.

Säurewirkung und Sekretin.

Ein zweites, die Absonderung erregendes Mittel ist das Fett, welches jedoch wohl erst nach stattgefundener Verseifung wirksam sein dürfte. Ölseife, direkt in das Duodenum eingeführt, ruft nämlich eine starke Sekretion von Pankreassaft hervor (Sawitsch, Babkine)[5]), und gleichzeitig soll auch die Ab-

Fett und Absonderung.

[1]) Fleig, Zentralbl. f. Physiol. **16**, S. 681 und Compt. rend soc. biol. **55**. Vergl. im übrigen Fussnote 1, S. 468.

[2]) Journ. of Physiol. **29**.

[3]) Delezenne u. Pozerski, Compt. rend. soc. biol. **56**; Popielski, Zentralbl. f. Physiol. **19**.

[4]) A. Gizelt, Pflügers Arch. **123**; v. Fürth u. Schwarz ebenda **124** (Literatur über Sekretin).

[5]) Arch. des scienc. biol. de St. Pétersbourg **11** und Zeitschr. f. physiol. Chem. **56**.

sonderung von Galle, Magensaft und dem Sekrete der Brunnerschen Drüsen angeregt werden. Der unter diesen Verhältnissen abgesonderte Pankreassaft hat ungefähr denselben Gehalt an Enzymen wie das nach Aufnahme von Nahrung abgesonderte Sekret. Wie die Seifen hierbei wirken, ist nicht ganz klar. Fleig[1]) glaubt aber gefunden zu haben, dass durch Mazeration der Schleimhaut aus den oberen Teilen des Dünndarmes mit Seifenlösung ein Stoff herausgelöst wird, den er Sapokrinin nennt und dessen Lösung, in das Blut hineingeführt, eine starke Absonderung von Pankreassaft bewirkt. Das Sapokrinin, welches aus einem Prosapokrinin entsteht, ist kein Enzym und soll mit dem Sekretin nicht identisch sein. Auch nach Einwirkung von Chloralhydrat wird vom Duodenum aus eine reichliche Sekretion eingeleitet (Wertheimer und Lepage), welche Falloise von einem besonderen Sekretin, „Chloralsekretin" herleitet. Die Absonderung von Pankreassaft kann auch durch Alkohol gesteigert werden, und Fleig[2]) glaubt durch alkoholische Mazeration der Darmschleimhaut ein Sekretin, „Äthylsekretin", erhalten zn haben. Über alle diese sog. Sekretine muss man weitere Untersuchungen abwarten.

Verschiedene Sekretine.

Die Angaben über die Menge des im Laufe von 24 Stunden abgesonderten Pankreassaftes sind sehr wechselnd. Nach den Bestimmungen von Pawlow und seinen Mitarbeitern Kuwschinski, Wassiliew und Jablonsky[3]) beträgt die mittlere Menge des aus permanenten Fisteln (mit normal wirkendem Saft) beim Hunde sezernierten Saftes 21,8 ccm pro 1 Kilo und 24 Stunden. Glaessner[4]) fand beim Menschen in einem Falle ein Tagesquantum von 600—800 g.

Menge des Saftes.

Der Pankreassaft des Hundes ist eine klare, farb- und geruchlose, alkalisch reagierende Flüssigkeit, die, namentlich wenn sie aus temporären Fisteln stammt, sehr reich, bisweilen so reich an Eiweiss ist, dass sie beim Erhitzen fast wie Hühnereiweiss gerinnt. Neben Eiweiss enthält der Saft die oben genannten Enzyme (oder deren Zymogene), Diastase, vielleicht auch Maltase, Trypsin, Lipase, ferner ein erepsinähnliches Enzym und ausserdem ein von Kühne zuerst beobachtetes Labenzym. Ausser den nun genannten Stoffen enthält der Pankreassaft regelmässig ein wenig Leuzin, Fett und Seifen. Als Mineralbestandteile enthält er vorzugsweise Chloralkalien und daneben auch ziemlich viel Alkalikarbonat, etwas Phosphorsäure, Kalk, Bittererde und Eisen.

Der Pankreassaft.

Der Gehalt des Hundepankreassaftes an festen Stoffen schwankt, wie Mazurkiewicz, Babkine und Sawitsch[5]) gezeigt haben, je nach der Geschwindigkeit der Absonderung und der Art des Reizes. Im allgemeinen

[1]) Compt. rend. soc. biol. **55** und Journ. de Physiol. et de Pathol. gén. 1904.

[2]) Wertheimer u. Lepage, Compt. rend. soc. biol. **52**; Fleig ebenda **55**; Falloise, Bull. Acad. Roy. Belg. 1903.

[3]) Arch. des scienc. biol. de St. Pétersbourg **2**, S. 391. Ältere Angaben von Bidder u. Schmidt u. a. findet man bei Kühne, Lehrb. S. 114.

[4]) Zeitschr. f. physiol. Chem. **40**.

[5]) Mazurkiewicz l. c.; Babkine u. Sawitsch, Zeitschr. f. physiol. Chem. **56**.

verhält sich der Gehalt an festen Stoffen umgekehrt wie die Absonderungsgeschwindigkeit. Der nach Säureeinwirkung abgesonderte Saft hat den niedrigsten Gehalt an festen Stoffen, 9—37,4 p. m. Der Saft nach Nahrungsaufname ist mehr konzentriert, gegen 60—70 p. m., und der nach Vagusreizung abgesonderte enthält oft gegen 90 p. m. feste Stoffe. Der von C. Schmidt[1]) analysierte Saft aus temporären Fisteln enthielt 99—116 p. m. feste Stoffe. Die Menge der Mineralstoffe war 8.8 p. m. Der Saft vom Hunde.

Die Mineralbestandteile bestanden hauptsächlich aus NaCl, 7,4 p. m., was um so mehr auffallend ist, als man in dem Safte regelmässig eine bedeutende Menge Alkalikarbonat findet. In dem von de Zilwa[2]) untersuchten Safte war der Gehalt an Alkali in dem Sekretinsafte 5—7,9 p. m. und in dem Pilokarpinsafte 2,9—5,3 p. m. Na_2CO_3. Mineralstoffe.

In dem Pankreassafte des Kaninchens hat man 11—26 p. m. feste Stoffe gefunden und in demjenigen des Schafes 14,3—36,9 p. m. In dem Pankreassafte des Pferdes und der Taube hat man bezw. 9—15,5 und 12—14 p. m. feste Stoffe gefunden.

Pysiologisches Sekret aus einer Pankreasfistel eines Menschen ist von Glaessner[3]) untersucht worden. Das Sekret war wasserklar, leicht schaumbildend; es reagierte stark alkalisch, auch gegen Phenolphthalein, enthielt Globulin und Albumin aber keine Albumosen und Peptone. Das spez. Gew. war 1,0075 und die Gefrierpunktserniedrigung war $\Delta = 0{,}46—0.49^0$. Der Gehalt an festen Stoffen war 12,44—12,71, an Gesamteiweiss 1,28—1,74 und an Mineralstoffen 5,66—6,98 p. m. Das Sekret enthielt Trypsinogen, welches durch Darmsaft aktiviert wurde. Diastase und Lipase waren vorhanden; invertierende Enzyme kamen dagegen nicht vor. Die tägliche Saftmenge war 500—800 ccm. Saftmenge, Fermentgehalt und Alkaleszenz waren im nüchternen Zustande am geringsten, stiegen bald nach Aufnahme einer Mahlzeit parallel an und erreichten das Maximum etwa in der vierten Stunde. Menschlicher Pankreassaft.

Die **Pankreasdiastase,** welche nach Korowin und Zweifel nicht bei Neugeborenen, sondern erst bei mehr als einen Monat alten Kindern sich vorfindet, scheint, wenn auch mit dem Ptyalin nicht ganz identisch, jedoch diesem Enzyme nahe verwandt zu sein. Die Pankreasdiastase wirkt sehr energisch auf gekochte, nach Kühne auch auf ungekochte Stärke, besonders bei 37—40° C, nach Vernon[4]) am besten bei 35°. Dabei entsteht, wie bei der Einwirkung von Speichel, neben Dextrin hauptsächlich Isomaltose und Maltose nebst nur sehr wenig Glukose (Musculus und v. Mering, Külz und Vogel)[5]). Auch hier entsteht wahrscheinlich die Glukose durch die Wirkung einer in der Drüse und dem Safte vorkommenden Maltase. Der Hundepankreassaft soll in der Tat Pankreasdiastase.

[1]) Zit. nach Maly in Hermanns Handb. der Physiol. **5**, T. 2, S. 189.

[2]) Journ. of Physiol. **31**.

[3]) Zeitschr. f. physiol. Chem. **40**. Vergl. ferner Ellinger u. Kohn ebenda **45** und die Untersuchungen von Pankreaszystenflüssigkeit von Schumm ebenda **36** und Murray und Gies, Amer. Medic., Vol. **4**, 1902.

[4]) Korowin, Malys Jahresb. **3**; Zweifel, Fussnote 5, S. 426; Kühne, Lehrb. S. 117; Vernon, Journ. of Physiol. **27**.

[5]) Vergl. Fussnote 1, S 427.

nach Bierry und Terroine[1]) Maltase enthalten, deren Wirkung jedoch erst nach sehr schwachem Ansäuern des Saftes zur Geltung kommt. Nach Rachford wird die Wirkung der Diastase nicht durch sehr kleine Salzsäuremengen, wohl aber durch etwas grössere verhindert. Nach Vernon, Grützner und Wachsmann[2]) wird die Wirkung sogar von sehr kleinen Säuremengen, 0,045 p. m., beschleunigt, wogegen Alkalien schon in sehr kleinen Mengen hemmend wirken. Sowohl diese als auch die hemmende Wirkung der Salzsäure kann aber durch Galle aufgehoben werden (Rachford).

Lipase.

Die **Pankreaslipase** oder das fettspaltende Enzym. Die Wirkung des Pankreassaftes auf Fett ist von zweierlei Art. Einerseits spaltet er Neutralfette in Fettsäuren und Glyzerin, was ein enzymatischer Vorgang ist, und andererseits hat er auch die Fähigkeit, das Fett zu emulgieren.

Fettspaltende Wirkung des Pankreas.

Die fettspaltende Wirkung des Pankreassaftes kann auf folgende Weise gezeigt werden. Man schüttelt Olivenöl mit Natronlauge und Äther, hebt die Ätherschicht ab und filtriert sie, wenn nötig, schüttelt den Äther wiederholt mit Wasser und verdunstet ihn dann bei gelinder Wärme. In dieser Weise erhält man als Rückstand ein völlig neutrales, von Fettsäuren freies Fett, welches, in säurefreiem Alkohol gelöst, Alkannatinktur nicht rot färbt. Wird solches Fett mit ganz frischem, alkalischem Pankreassaft oder mit einer frisch bereiteten, mit ein wenig Alkali versetzten Infusion der ganz frischen Drüse oder auch mit einem frisch bereiteten, schwach alkalischen Glyzerinextrakte der ebenfalls ganz frischen Drüse (9 Teile Glyzerin und 1 Teil Sodalösung von 1 p. c. auf je 1 g Drüsenmasse) gemischt, etwas Lackmustinktur zugesetzt und dann das Gemenge auf + 37° C erwärmt, so sieht man die alkalische Reaktion nach und nach abnehmen und zuletzt in eine saure umschlagen, Diese saure Reaktion rührt daher, dass das Neutralfett von dem Enzyme in Glyzerin und freie Fettsäure zerlegt wird. Ein sehr viel geübtes Verfahren besteht darin, dass man durch Titration den Säuregrad des Gemenges vor und nach der Einwirkung des Saftes, bezw. der Infusion bestimmt.

Fettspaltung.

Durch die fettspaltende Wirkung des Pankreassaftes werden die Neutralfette unter Aufnahme von den Bestandteilen des Wassers in Fettsäuren und Glyzerin nach dem folgenden Schema zerlegt: $C_3H_5 . O_3 . R_3$ (Neutralfett) $+ 3 H_2O = C_3H_5 O_3 . H_3$ (Glyzerin) $+ 3$ (H . O . R) (Fettsäure). Es handelt sich also hier um eine hydrolytische Spaltung, welche zuerst von Bernard und Berthelot sicher dargetan wurde. Wie auf Neutralfette wirkt das, übrigens sehr labile Pankreasenzym auch auf andere Ester zerlegend ein (Nencki, Baas, Loevenhart u. a.)[3]). Die fettspaltende Wirkung der Lipase, welche nach Pawlow und Bruno und

---

[1]) Vergl. Tebb, Journ. of Physiol. **15**; Bierry u. Terroine, Compt. rend. soc. biol. **58**; Bierry ebenda **62**.

[2]) Rachford, Amer. Journ. of Physiol. **2**; Vernon l. c.; Grützner, Pflügers Arch. **91**.

[3]) Bernard, Annal. de chim. et phys. (3) **25**; Berthelot, Jahresb. d. Chem. 1855. S. 733; Nencki, Arch. f. exp. Path. u. Pharm. **20**; Baas, Zeitschr. f. physiol. Chem. **14**, S. 416; Loevenhart, Journ. of biol. Chem. **2**; Terroine u. L. Morel, Compt. rend. soc. biol. **65** u. **66**.

vielen späteren Nachuntersuchern[1]) durch die Galle unterstützt wird, geschieht nach ENGEL in Übereinstimmung mit der SCHÜTZ-BORISSOWschen Regel, nach welcher die Menge der Spaltungsprodukte während einer gegebenen Zeit der Quadratwurzel aus der Fermentmenge proportional ist. Zu demselben Ergebnisse haben auch die Untersuchungen von KANITZ[2]) geführt.

Nach POTTEVIN[3]) kann das Pankreas (wasserfrei) Olein aus Ölsäure und Glyzerin bilden. In ähnlicher Weise soll die Drüse aus Ölsäure oder Stearinsäure mit anderen Alkoholen, z. B. Amylalkohol, Ester bilden, wenn man nur nicht in Gegenwart von Wasser arbeitet. Bei Gegenwart von viel Wasser wirkt das Pankres umgekehrt saponifizierend. (Vergl. Kap. 2, S. 66.) Esterbildung.

Die Fettsäuren, welche durch die Wirkung des Pankreassaftes abgespalten worden sind, verbinden sich im Darme mit Alkalien zu Seifen, welche auf das Fett kräftig emulgierend wirken, und der Pankreassaft soll hierdurch von grosser Bedeutung für die Emulgierung und die Aufsaugung des Fettes sein.

Das **Trypsin.** Die von BERNARD beobachtete, vor allem aber von CORVISART[4]) bewiesene, eiweissverdauende Wirkung des Pankreassaftes rührt von einem besonderen, von KÜHNE Trypsin genannten Enzyme her. Dieses Enzym kommt indessen, wie oben auseinandergesetzt wurde, in der Drüse regelmässig nicht als solches, sondern als Trypsinogen vor. Nach ALBERTONI[5]) findet sich dieses Zymogen in der Drüse im letzten Drittel des intrauterinen Lebens. Vorkommen des Trypsins. Dem Trypsin mehr oder weniger nahestehende Enzyme finden sich übrigens in anderen Organen, ferner sehr verbreitet im Pflanzenreiche[6]), in der Hefe und bei höheren Pflanzen, und werden auch von verschiedenen Bakterien gebildet. Die im Pflanzenreiche vorkommenden trypsinähnlichen Enzyme sind jedoch nach VINES ein Gemenge von „Peptasen", welche das Eiweiss in Pepton umsetzen, und „Ereptasen", welche die Peptone in Aminosäuren spalten.

Wie man für andere Enzyme sogenannte Antienzyme kennt, so gibt es auch Antitrypsine, und zwar nicht nur im Darmkanale, sondern auch im Blutserum. Über die Spezifität dieser Antitrypsine bei verschiedenen Tieren wie auch über die Möglichkeit, Antitrypsine auf immunisatorischem Wege zu erzeugen, sind jedoch die Angaben streitig. Antitrypsine.

Das Trypsin ist bisher ebensowenig als andere Enzyme in reinem Zustande dargestellt worden. Über seine Natur weiss man also nichts Sicheres; wie man es bisher gewonnen hat, zeigt es aber ein wechselndes Verhalten (KÜHNE, KLUG, LEVENE, MAYS u. a.). Es scheint jedenfalls nicht ein Nukleoproteid zu sein, und man hat ferner auch Trypsin erhalten, welches nicht die

[1]) BRUNO, Arch. des scienc. biol. de St. Pétersbourg **7**; s. ferner LOEVENHART u. C. SOUDER, Journ. of biol. Chem. **2**; v. FÜRTH u. J. SCHÜTZ, HOFMEISTERS Beiträge **9**; L. KALABOUKOFF u. E. TERROINE, Compt. rend. soc. biol. **63**.

[2]) ENGEL, HOFMEISTERS Beiträge **7**; KANITZ, Zeitschr. f. physiol. Chem. **46**.

[3]) Compt. Rend. **138**; Annal. Institut PASTEUR **20** und Bull. soc. chim (3) **35**.

[4]) Gaz. hebdomadaire. 1857, Nr. 15, 16, 19. Zit. nach BUNGE, Lehrb. 4. Aufl., S. 185.

[5]) Vergl. MALYs Jahresb. **8**, S. 254.

[6]) Man vergl. hierüber namentlich die Arbeiten von VINES, Annals of Botany **16**, **17**, **18**, **19**, **22** u. **23** und OPPENHEIMER, Die Fermente 1900.

Biuretreaktion gab (Klug, Mays, Schwarzschild). Das Trypsin löst sich in Wasser und Glyzerin, das Trypsin Kühnes war indessen in Glyzerin unlöslich. Gegen Wärme ist es empfindlich und schon bei Körpertemperatur zersetzt es sich allmählich (Vernon, Mays). In neutraler Lösung wird es bei + 45° C unwirksam gemacht. In verdünnter Sodalösung von 3—5 p. m. wird es noch leichter zerstört (Biernacki, Vernon)[1]. Gegenwart von Eiweiss oder Albumosen wirkt bis zu einem gewissen Grade schützend beim Erhitzen einer alkalischen Trypsinlösung, was auch durch neuere Untersuchungen (Bayliss, Vernon) bestätigt worden ist. Die einfacheren Spaltungsprodukte zeigen in noch höherem Grade eine derartige Schutzwirkung (Vernon)[2]). Das Trypsinogen ist nach einstimmigen Angaben mehrerer Forscher widerstandsfähiger gegen Alkali als das Trypsin. Von Magensaft und schon von Verdauungssalzsäure allein wird das Trypsin allmählich vernichtet.

Eigenschaften des Trypsins.

Die Reindarstellung des Trypsins ist von verschiedenen Forschern versucht worden. Die eingehendsten Arbeiten in dieser Richtung rühren von Kühne und Mays her. Von dem letzteren sind verschiedene Methoden versucht worden, auf die indessen hier nicht eingegangen werden kann. Ein sehr reines Präparat erhielt er durch kombinierte Aussalzung mittelst NaCl und $MgSO_4$. Sehr wirksame und lange Zeit (nach der Erfahrung des Verfs. mehr als 20 Jahre) haltbare Lösungen erhält man durch Extraktion mit Glyzerin (Heidenhain)[3]). Eine kräftig wirkende aber unreine Infusion erhält man nach einigen Tagen, wenn man die feinzerschnittene Drüse mit Wasser, welches auf je 1 Liter 5—10 ccm Chloroform enthält (Salkowski), infundiert und bei Zimmertemperatur stehen lässt. Durch anhaltende Dialyse gegen fliessendes Wasser unter Zusatz von Toluol kann man solche Infusionen fast eiweissfrei erhalten.

Darstellung von Trypsinpräparaten.

Wie andere Enzyme ist das Trypsin durch seine Wirkung charakterisiert, und diese Wirkung besteht darin, dass es bei alkalischer, neutraler und sogar äusserst schwach saurer Reaktion Eiweiss zu lösen und in einfachere Produkte, Mono- und Diaminosäuren, Tryptophan u. a. zu spalten vermag. Diese Wirkung hatte man wenigstens bisher als für das Trypsin charakteristisch angesehen. Neuere Untersuchungen deuten aber darauf hin, dass diese Wirkungen vielleicht nicht von einem einzigen Enzym herrühren, sondern durch ein Zusammenwirken mehrerer Enzyme zustande kommen.

Wirkung.

Es ist nämlich trotz gegenteiliger Angaben (Mays) kaum daran zu zweifeln, dass in der Pankreasdrüse ausser dem Trypsin auch ein erepsinähnliches Enzym vorkommt (Baylyss und Starling, Vernon). Nach Vernon[4]) wirkt

[1]) Kühne, Verh. d. naturh.-med. Vereins zu Heidelberg (N. F.) **1**, H. 3; Klug, Math. naturw. Ber. aus Ungarn **18**, 1902; Levene, Amer. Journ. of Physiol. **5**; Mays, Zeitschr. f. physiol. Chem. **38**; Vernon, Journ. of Physiol. **28** u. **29**; Biernacki, Zeitschr. f. Biol. **28**; Schwarzschild, Hofmeisters Beiträge **4**.

[2]) Bayliss, Arch. des scienc. biol. de St. Pétersbourg **11**, Suppl ; Vernon, Journ. of Physiol. **31**.

[3]) Pflügers Arch. **10**.

[4]) Bayliss u. Starling, Journ. of Physiol. **30**; Vernon ebenda **30** und Zeitschr. f. physiol. Chem. **50**; Mays ebenda **49** u. **51**.

dieses Erepsin kräftig auf Pepton und nach ihm soll die peptonspaltende Wirkung einer Pankreasinfusion grösstenteils durch das Erepsin bedingt sein. Das Pankreas enthält ausserdem auch eine Nuklease (vergl. S. 465), deren Beziehung zum Pankreaserepsin noch unklar ist. Pankreas-erepsin.

Die Einheitlichkeit des Trypsins ist jedoch auch von einem anderen Gesichtspunkte aus in Zweifel gezogen worden. Nach POLLAK enthält nämlich das Trypsin (in gewöhnlichem Sinne) ein zweites Enzym, welches nicht auf Eiweiss, sondern nur auf Leim wirkt und welches er Glutinase genannt hat. Die Glutinase soll viel widerstandsfähiger gegen Säure als das Trypsin sein, und durch passende Säurebehandlung konnte POLLAK eine Pankreasinfusion derart verändern, dass sie auf Leim, nicht aber auf gewisse Eiweisskörper wirkte. Die Richtigkeit dieser Angaben wurde indessen nicht allgemein anerkannt und sie ist von ASCOLI und NEPPI[1]) bestritten worden. Nach ihnen wird die Wirkung des Trypsins durch die Säure abgeschwächt und zwar in verschiedenem Grade gegenüber verschiedenen Proteinen, so dass die Wirkung auf Eiweiss vermisst werden kann, während die Wirkung auf Leim noch erkennbar ist. Auf alle Fälle liegt aber hierin eine Mahnung zur Vorsicht bei Beurteilung der mit unreinen Infusionen erhaltenen Resultate und für viele Versuche ist der natürliche Pankreassaft unzweifelhaft vorzuziehen. Glutinase.

Die folgenden Angaben über die Wirkungen des Trypsins gelten mit der Reservation, dass das sog. Trypsin vielleicht kein einheitliches Enzym ist.

Die Wirkung des Trypsins auf Eiweiss ist am leichtesten bei Anwendung von Faserstoff zu demonstrieren. Von diesem Eiweisskörper werden nämlich bei 37—40° C sehr bedeutende Mengen schon von äusserst wenig Trypsin gelöst. Hierbei ist es jedoch nötig, stets eine Kontrolleprobe mit Fibrin allein, mit oder ohne Alkalizusatz, zu machen. Das Fibrin wird von dem Trypsin ohne Fäulniserscheinungen gelöst; die Flüssigkeit riecht nicht unangenehm, etwa nach Bouillon. Um die Fäulnis vollständig auszuschliessen, muss man jedoch der Flüssigkeit etwas Thymol, Chloroform oder Toluol zusetzen. Die Trypsinverdauung unterscheidet sich, abgesehen von Verschiedenheiten bezüglich der Verdauungsprodukte, wesentlich von der Pepsinverdauung dadurch, dass jene vorzüglich bei neutraler oder alkalischer Reaktion, dagegen nicht bei den für die Pepsinverdauung günstigen Säuregraden 1—2 p. m. HCl von statten geht, und weiter dadurch, dass das Eiweiss bei der Trypsinverdauung ohne vorheriges Aufquellen gelöst oder gleichsam angefressen wird. Wirkung des Trypsins auf Eiweiss.

Da das Trypsin, wie man allgemein angibt, nicht bloss Eiweiss, sondern auch andere Proteinsubstanzen, wie den Leim, verdaut, kann man zum Nachweis des Trypsins auch Leim verwenden. Die Verflüssigung von gehörig desinfizierter Gelatine nach dem Verfahren von FERMI[2]) ist deshalb auch ein sehr empfindliches Reagenz auf Trypsin und tryptische Enzyme. Man hat auch andere Vorschriften zur Anwendung von Leim bei der Trypsinprobe gegeben. In Anbetracht der Beobachtung von ASCOLI und NEPPI, dass ein auf Fibrin oder anderes Eiweiss nicht wirkendes Trypsin noch Leim verdauen kann, dürfte es jedoch angemessen sein, nie mit Leim oder Eiweiss allein, sondern mit beiden auf die Anwesenheit von Trypsin zu prüfen. Wirkung auf Leim.

[1]) POLLAK, HOFMEISTERS Beiträge **6**. Gegenteilige Angaben findet man bei EHRENREICH, zitiert nach Bioch. Zentralbl. **4**; ASCOLI u. NEPPI, Zeitschr. f. physiol. Chem. **56**.

[2]) Arch. f. Hyg. **12** u. **55**.

Quantitative Trypsinbestimmung.

Zur quantitativen Trypsinbestimmung durch Messung der Verdauungsgeschwindigkeit verwendet man allgemein das bei der Pepsinverdauung beschriebene Mettsche Verfahren. Eine andere Methode ist die von Weiss, welche darin besteht, dass man den Stickstoffgehalt des Filtrates nach der Koagulation im Sieden mit Essigsäurezusatz bestimmt, Löhlein empfiehlt die von Volhard zur Pepsinbestimmung ausgearbeitete Titriermethode und hat Vorschriften für die Anwendung derselben gegeben. Jacoby empfiehlt die Anwendung von Rizin und Gross ein von ihm auf die Fällbarkeit des Kaseins durch Säure gegründetes Verfahren. Bayliss verfolgt den Verlauf der Verdauung durch Messung der elektrischen Leitfähigkeit und Hedin[1]) bestimmt die Menge des durch Gerbsäure nicht fällbaren Stickstoffes.

Auf die Geschwindigkeit der Trypsinverdauung üben mehrere Umstände einen merkbaren Einfluss aus. Mit zunehmendem Enzymgehalt wird, wenigstens bis zu einem gewissen Grade, die Verdauung beschleunigt. Nach Pawlow und seinen Schülern ist die Regel von Schütz-Borissow in vollem Masse auf das Trypsin anwendbar, und die verdaute Menge soll also der Quadratwurzel aus der Menge des Fermentes proportional sein. Dies stimmt indessen nicht mit den von Bayliss, Hedin u. a., allerdings nach anderen Bestimmungsmethoden erhaltenen Resultaten. Hedin[2]), welcher die Frage besonders studiert hat, fand unter gewissen Voraussetzungen eine direkte Proportionalität zwischen Enzymmenge und Intensität der Verdauung, wie er in dem Kap. 2 (S. 63 u. 64) näher auseinandergesetzt hat. Die Trypsinverdauung wird ferner mit steigender Temperatur beschleunigt, wenigstens bis zu etwa 40° C, bei welcher Temperatur das Eiweiss sehr rasch von dem Trypin gelöst wird. Die Reaktion ist auch von grossem Einfluss. Das Trypsin wirkt kräftig bei neutraler, aber noch besser bei alkalischer Reaktion und nach älteren Angaben am besten bei einem Gehalte von 3—4 p. m. Na_2CO_3, wobei indessen die Beschaffenheit des Eiweisses auch von Bedeutung ist. Die Angaben über die Wirkung des Trypsins bei verschiedenen Reaktionen sind jedoch etwas strittig[3]). Die Wirkung des Alkalis hängt von der Anzahl der Hydroxylionen ab (Dietze, Kanitz), und nach Kanitz[4]) verläuft die Verdauung am besten in solchen Lösungen, welche in bezug auf Hydroxylionen $^1/_{70}$—$^1/_{200}$ normal sind. Freie Mineralsäuren, selbst in sehr kleinen Mengen, können die Verdauung gänzlich hemmen. Ist die Säure dagegen nicht wirklich frei, sondern an Eiweiss gebunden, so kann die Verdauung, wenn diese Säureverbindung nicht in grösserer Menge vorhanden ist, rasch von statten gehen (Chittenden und Cummins). Organische Säuren wirken weniger störend, und bei einem Gehalte von 0,2 p. m. Milchsäure bei gleichzeitiger Anwesenheit von Galle und Kochsalz kann die Verdauung nach Lindberger sogar rascher als in einer schwach alkalischen Flüssigkeit verlaufen. Die Behauptung von Rachford und Southgate, dass die Galle die schädliche Wirkung der Salzsäure aufheben kann und dass ein Gemenge von

Wirkung verschiedener Umstände auf die Trypsinverdauung.

[1]) Weiss, Zeitschr. f. physiol. Chem. **40**; Löhlein, Hofmeisters Beiträge **7**; Jacoby, Bioch. Zeitschr. **10**; Gross, Arch. f. exp. Path. u. Pharm. **58**; Bayliss, Arch. des scienc. biol. de St. Peterbourg **11**, Suppl. u. Journ. of Physiol. **36**; Hedin ebenda **32**.

[2]) Pawlow, Die Arbeit der Verdauungsdrüsen, S. 33, Wiesbaden 1898; Bayliss l. c; Hedin l. c. und Kap. 2, S. 63 u. 64.

[3]) Vergl. auch T. Kudo, Bioch. Zeitschr. **15**.

[4]) Kanitz, Zeitschr. f. physiol. Chem. **37**, wo auch Dietze zitiert ist.

Pankreassaft, Galle und Salzsäure sogar besser als ein neutrales Pankreassaftgemenge verdaut, haben CHITTENDEN und ALBRO dagegen nicht bestätigen können. Dass aber die Galle überhaupt günstig auf die Trypsinverdauung einwirkt, ist von vielen Forschern, in neuerer Zeit von BRUNO, ZUNTZ und USSOW u. a.[1]) gezeigt worden. Die Kohlensäure wirkt nach SCHIERBECK[2]) bei saurer Reaktion hemmend, in einer alkalischen Flüssigkeit dagegen fördernd auf die Trypsinverdauung ein. Fremde Stoffe können teils, wie Zyankalium, fördernd und teils, wie Quecksilber-, Eisen- und viele andere Salze (CHITTENDEN und CUMMINS) oder wie Salizylsäure in grösserer Menge, störend wirken. Nach WEISS[3]) stören die Alkalisalze der Halogene die Trypsinverdauung nur wenig, am stärksten das NaCl. Die Sulfate wirken erheblich stärker hemmend als die Chloride. Die Beschaffenheit des Eiweisses ist auch von Bedeutung. Ungekochtes Fibrin wird im Verhältnis zu den meisten anderen Eiweissstoffen so ausserordentlich rasch gelöst, dass die Verdauungsversuche mit rohem Fibrin fast eine unrichtige Vorstellung von der Fähigkeit des Trypsins, geronnene Eiweisskörper im allgemeinen zu lösen geben. Gekochtes Fibrin wird viel schwerer verdaut und erfordert auch einen höheren Alkaleszenzgrad; 8 p. m. Na_2CO_3 ist nach VERNON[4]) das Optimum. Bemerkenswert ist die Resistenz einiger nativen Eiweisslösungen, wie Blutserum und Eierklar, gegen die Wirkung des Trypsins, ein Verhalten, welches man durch das Vorkommen von Antikörpern zu erklären versucht hat und welches von HEDIN[5]) eingehend studiert worden ist. Die Anhäufung von Verdauungsprodukten wirkt hemmend auf die Trypsinverdauung.

Wirkung verschiedener Verhältnisse.

Ein interessantes Gegenstück zu der Unwirksamkeit des Trypsins gegenüber nativem Hühnereiweiss und Serumalbumin bietet das Enzym Papain, welches, wie die Untersuchungen von DELEZENNE, MOUTON und POZERSKI und von JONESCU und SACHS[6]) gezeigt haben, in seiner Wirkung durch einen durch Erhitzen oder Säurewirkung destruierbaren Antikörper des Eiweisses gehindert wird.

Papain-Wirkung.

Die Produkte der Trypsinverdauung. Bei der Verdauung von ungekochtem Fibrin kann als Zwischenprodukt ein bei + 55 — 60° C gerinnendes Globulin erhalten werden (HERRMANN[7]). Sonst entstehen aus dem Fibrin, wie aus anderen Eiweissstoffen, die schon im Kapitel 3 erwähnten Produkte. Bei der Trypsinverdauung kann die Spaltung so weit gehen, dass

Verdauungsprodukte.

[1]) CHITTENDEN u. CUMMINS, Studies from the Laborat. of Yale College New Haven 1885 **1**, S. 100; LINDBERGER, MALYS Jahresb. **13**; RACHFORD u. SOUTHGATE, Medical Record **48**, 1895; CHITTENDEN u. ALBRO, Americ. Journ. of Physiol. **1**, 1898; RACHFORD, Journ. of Physiol. **25**; BRUNO l. c.; ZUNTZ u. USSOW, Arch. f. (Anat. u.) Physiol. 1900.

[2]) Skand. Arch. f. Physiol. **3**.

[3]) WEISS, Zeitschr. f. physiol. Chem. **40**. Vergl. auch KUDO l. c.

[4]) Journ. of Physiol. **28**.

[5]) Vergl. Zeitschr. f. physiol. Chem. **50** (wo die einschlägigen Arbeiten von HEDIN zitiert sind).

[6]) C. DELEZENNE, H. MOUTON u. E. POZERSKI, Compt. Rend. **142**; D. JONESCU, Bioch. Zeitschr. **2**; K. SACHS, Zeitschr. f. physiol. Chem. **51**.

[7]) HERRMANN, Zeitschr. f. physiol. Chem. **11**.

die Biuretreaktion aus dem Gemenge verschwindet. Dies bedeutet, wie E. Fischer und Abderhalden zeigten, jedoch nicht eine vollständige Spaltung des Eiweissmoleküles in Mono- und Diaminosäuren etc. Bei der Trypsinverdauung findet nämlich, wie Abderhalden mit Reinbold für das Edestin und mit Voegtlin [1]) für das Kasein gezeigt hat, ein stufenweiser Abbau des Eiweisses statt, und es werden hierbei einige Aminosäuren, wie das Tyrosin und Tryptophan, leicht und vollständig, andere, wie Leuzin, Alanin, Asparagin- und Glutaminsäure langsamer und weniger leicht abgespalten, während andere, wie α-Prolin, Phenylalanin und Glykokoll der abspaltenden Wirkung des Trypsins hartnäckig widerstehen. Als Atomkomplexe, welche der Trypsinwirkung widerstehen, betrachtet man die von Fischer und Abderhalden entdeckten, bei der Verdauung entstehenden polypeptidartigen Stoffe, welche die Biuretreaktion nicht geben. Diese Peptoide enthalten die Pyrrolidinkarbonsäure- und Phenylalaningruppen des Eiweisses, liefern aber auch andere Monoaminosäuren, wie Leuzin, Alanin, Glutaminsäure und Asparaginsäure. Zu den oben genannten Verdauungsprodukten kommen bei der Selbstverdauung der Drüse noch andere, wie das Oxyphenyläthylamin (Emerson), welches wahrscheinlich unter fermentativer CO_2-Abspaltung aus dem Tyrosin entsteht, das Urazil (Levene), das Guanidin (Kutscher und Otori), die Purinbasen, welche von den Nukleinstoffen stammen, und das Cholin, welches aus dem Lezithin entsteht (Kutscher und Lohmann) [2]). Bei nicht ganz ausgeschlossener Fäulnis treten noch andere Stoffe auf, die erst später im Zusammenhange mit den Fäulnisvorgängen im Darme näher besprochen werden können.

Abbau des Eiweisses durch Trypsin.

Die Wirkung des Trypsins auf andere Stoffe. Die Nukleoproteide und Nukleine werden von Trypsin insoweit verdaut, dass die Eiweisskomponente von der Nukleinsäure getrennt und verdaut wird. Die Nukleinsäuren können allerdings auch etwas verändert werden (Araki), was jedoch wahrscheinlich durch ein anderes Enzym, die Nuklease (Sachs), geschieht. Eine Spaltung der Nukleinsäuren unter Abscheidung von Phosphorsäure und Purinbasen scheint nach Iwanoff [3]) nicht durch das Trypsin zustande zu kommen. Diese Spaltung geschieht erst durch Einwirkung von Nuklease oder Erepsin (vgl. S. 465). Der Leim wird von dem Pankreassafte gelöst und verdaut. Eine Spaltung unter Abscheidung von Glykokoll und Leuzin soll hierbei jedoch nicht (Kühne und Ewald) oder jedenfalls nur in sehr geringem Umfange stattfinden (Reich-Herzberge) [4]).

Wirkung auf Nukleine und Leim.

[1]) Abderhalden mit Reinbold, Zeitschr. f. physiol. Chem. **44** u. **46**, mit Voegtlin ebenda **53**.

[2]) Fischer u. Abderhalden, Zeitschr. f. physiol. Chem. **39**; Emerson, Hofmeisters Beiträge **1**; Levene, Zeitschr. f. physiol. Chem. **37**; Kutscher u. Lohmann ebenda **39**; Kutscher u. Otori ebenda **43** u. Zentralbl. f. Physiol. **18**.

[3]) Iwanoff, Zeitschr. f. physiol. Chem. **39** (wo man die Literatur findet); Sachs ebenda **46**.

[4]) Kühne u. Ewald, Verh. d. naturh.-med. Vereins zu Heidelberg (N. F.) **1**; Reich-Herzberge, Zeitschr. f. physiol. Chem. **34**.

Die leimgebende Substanz des Bindegewebes wird nicht direkt, sondern erst wenn sie zuvor in Säuren gequollen oder durch Wasser von + 70° C zum Schrumpfen gebracht worden, von dem Trypsin gelöst. Bei der Einwirkung des Trypsins auf hyalinen Knorpel lösen sich die Zellen und die Kerne bleiben zurück. Die Grundsubsanz erweicht und zeigt ein undeutlich konturiertes Netzwerk von kollagener Substanz (Kühne und Ewald). Die elastische Substanz, die strukturlosen Membrane und die Membran der Fettzellen werden ebenfalls gelöst. Parenchymatöse Organe, wie die Leber und die Muskeln, werden bis auf Kernreste, Bindegewebe, Fettkörnchen und Reste des Nervengewebes gelöst. Sind die Muskeln gekocht, so wird das Bindegewebe ebenfalls gelöst. Muzin wird gelöst und gespalten; auf Chitin und Hornsubstanz scheint das Trypsin dagegen ohne Wirkung zu sein. Oxyhämoglobin wird von dem Trypsin unter Abspaltung von Hämatin zersetzt. Auf Fett und Kohlehydrate wirkt das Trypsin nicht. Wirkung des Trypsins auf andere Stoffe.

Von besonders grossem Interesse ist die Einwirkung des Trypsins auf einfach gebaute, ihrer Konstitution nach bekannte Stoffe, wie Säureamide und Polypeptide. In dieser Hinsicht liegen einige, schon etwas ältere Untersuchungen von Gulewitsch, Gonnermann, Schwarzschild[1]) vor. Ein ganz besonderes Interesse bieten aber die von Fischer und Abderhalden wie von dem letzteren und seinen Mitarbeitern[2]) ausgeführten Untersuchungen dar.

Es hat sich hierbei (vergl. Kap. 3) in erster Linie herausgestellt, dass überhaupt uur solche Peptide durch Enzyme hydrolytisch spaltbar sind, welche Kombinationen von den in der Natur vorkommenden Aminosäuren darstellen. Ferner hat es sich erwiesen, dass auch mit dieser Einschränkung das Trypsin oder der Pankreassaft nur eine gewisse Anzahl Peptide, sowohl Di- und Triwie Tetrapeptide spaltet, während es auf eine Anzahl anderer ohne Wirkung ist. Die Struktur spielt hier eine bedeutende Rolle, indem z. B. das Alanylglyzin $CH_3 . CH(NH_2) . CO\,NH . CH_2 . COOH$ gespalten, das isomere Glyzylalanin $NH_2 . CH_2 . CO . NH . CH(CH_3) . COOH$ dagegen nicht gespalten wird. Die Natur der in dem Polypeptide sich vorfindenden Aminosäuren ist auch von Bedeutung. Solche Dipeptide, welche das Alanin als Azyl enthalten, z. B. Alanylglyzin, Alanylalanin und Alanylleuzin A werden leicht hydrolysiert, während mehrere Dipeptide, in welchen *a*-Aminobuttersäure oder Leuzin als Azyl fungieren, sehr resistent sind. Auch die Anzahl der Aminosäuregruppen ist von Bedeutung, indem z. B. Triglyzylglyzin nicht, wohl aber Tetraglyzylglyzin gespalten wird. Bei solchen Polypeptiden, welche Razemkörper sind, findet die Hydrolyse asymmetrisch statt, so dass (vergl. Kap. 3) nur die eine Hälfte des Razem- Wirkung des Trypsins auf Polypeptide.

[1]) Hofmeisters Beiträge **4**, wo auch die anderen Arbeiten zitiert sind.

[2]) Fischer u. Bergell, Ber. d. d. chem. Gesellsch. **36** u. **37** und Abderhalden, Sitz.-Ber. der kgl. Pr. Akad. d. Wiss., Berlin 1905. Die Arbeiten von Abderhalden und Mitarbeitern, die nicht alle gesondert zitiert werden können, findet man in Zeitschr. f. physiol. Chem. **47**, **48**, **49**, **51**, **52**, **53**, **54**, **55**, **57**.

körpers angegriffen wird, und hierbei resultieren als Produkte diejenigen aktiven Aminosäuren, welche in den natürlichen Proteinstoffen enthalten sind.

Das Verhalten der Polypeptide zu Trypsin oder demselben verwandten Enzymen ist von ausserordentlich grossem Interesse und in mehreren Hinsichten sehr bedeutungsvoll. So hat man in den Polypeptiden ein Mittel, die Art eines Enzymes festzustellen, ob es der Pepsin-, Trypsin- oder Erepsingruppe angehört. Man kennt nämlich kein Polypeptid, welches von Pepsin gespaltet wird; das Trypsin spaltet nur gewisse Polypeptide, aber nicht andere, während das Erepsin dagegen, wie es scheint, alle Polypeptide spaltet, welche aus in der Natur vorkommenden Aminosäuren zusammengesetzt sind. Mit Hilfe der Polypeptidreaktion konnten auch ABDERHALDEN und Mitarbeiter zeigen, dass ein im Blutplasma vorkommendes, trypsinähnliches Enzym nicht mit dem Trypsin identisch ist, indem es nämlich nicht das durch Trypsin spaltbare Glyzyl-l-tyrosin angreift.

Polypeptidspaltung.

Durch Beobachtung des optischen Verhaltens einer Lösung von einem bestimmten, optisch aktiven Polypeptid bei Enzymzusatz lässt sich auch der Abbau von Stufe zu Stufe verfolgen, indem manche Polypeptide ein stärkeres Drehungsvermögen als ihre Spaltungsprodukte haben, oder indem eine Änderung der Drehungsrichtung während des Abbaues erfolgt. In dieser Weise lässt sich der zeitliche Verlauf der Enzymhydrolyse feststellen, und bei derartigen Untersuchungen haben ABDERHALDEN und GIGON[1]) die interessante Erfahrung gemacht, dass die Hydrolyse von Glyzyl-l-tyrosin mit Hefepressaft ohne Ausnahme durch Zusatz von in der Natur vorkommenden optisch aktiven Aminosäuren gehemmt wird, während die optischen Antipoden derselben Aminosäuren keine oder jedenfalls eine viel schwächer hemmende Wirkung zeigten. Ein analoges Verhalten bei der Verdauung erklärt wohl auch zum Teil, warum der Eiweissabbau in vitro langsamer als im Verdauungskanale, wo die Abbauprodukte durch Resorption entfernt werden, stattfindet. Durch Verfolgung des geänderten optischen Verhaltens während der enzymatischen Polypeptidspaltung kann man auch, wie ABDERHALDEN mit KOELKER und BRAHM[2]) zeigte, ermitteln, an welche Stelle bei Spaltung eines Tripeptids das Enzym in erster Linie seine Wirkung einsetzt. Auf diese und andere hierher gehörende Verhältnisse kann jedoch hier nicht ausführlicher eingegangen werden.

Spaltung von Polypeptiden.

Pankreaslab ist ein in der Drüse und im Safte gefundenes Enzym, welches neutrale oder alkalische Milch zum Gerinnen bringt (KÜHNE und ROBERTS u. a.) Dieses Enzym ist nach der PAWLOWschen Schule identisch mit dem Trypsin, und hierfür spricht teils die bezüglich der Wirkungen beider Enzyme gefundene Parallelität und teils der Umstand, dass beide durch Enterokinase oder Kalksalze gleichzeitig aus den Zymogenen aktiviert werden (DELE-

Pankreaslab.

[1]) Zeitschr. f. physiol. Chem. **53**.

[2]) ABDERHALDEN mit KOELKER, Zeitschr. f. physiol. Chem. **54** u. **55**; mit C. BRAHM ebenda **57**.

zenne, Wohlgemuth)[1]). Auf der anderen Seite liegt aber das Optimum der Enzymwirkung für das Pankreaslab nach Vernon bei 60 à 65° C, also viel höher als für das Trypsin, und ferner haben Glaessner und Popper[2]) einen Fall, wo der menschliche Pankreassaft kein Labenzym enthielt, beobachtet. Pankreaslab

Nach Halliburton und Brodie[3]) wird das Kasein durch den Pankreassaft des Hundes in „pancreatic Casein" übergeführt, eine Substanz, die in bezug auf Löslichkeit gewissermassen zwischen Kasein und Parakasein (vgl. Kap. 14) steht und durch Lab in letzteres übergeführt wird. Weitere Untersuchungen über die Wirkung dieses Enzyms auf Milch und namentlich auf reine Kaseinlösungen sind jedoch erwünscht.

Die Fähigkeit des Pankreassaftes, Plasteinniederschläge zu geben, ist ebensowenig wie die des Magensaftes und anderer Enzymlösungen aufgeklärt worden.

Pankreassteine. Die von Baldoni untersuchten Konkremente aus einer zystischen Erweiterung des Ductus Wirsungianus eines Mannes enthielten in 1000 Teilen: Wasser 34,4, Asche 126,7, Albuminsubstanzen 34,9, freie Fettsäuren 133, Neutralfette 124, Cholesterin 70,9 Seifen und Pigmente 499,1. Über Pankreaskonkremente beim Rinde liegen Mitteilungen von Scheunert und Bergholz[4]) vor. Pankreassteine.

Ausser den nun im Zusammenhange mit dem Pankreassafte abgehandelten Enzymen enthält die Drüse auch andere, unter welchen die nach Stoklasa und seinen Mitarbeitern in Organen und Geweben überhaupt vorkommenden, wie Zymase den Zucker unter Alkoholgärung zersetzenden Enzyme zu nennen sind. Die Angaben über die Bedeutung des Pankreas für die Glykolyse sind indessen sehr streitig, und es kann in dieser Hinsicht auf das oben Kap. 8 S. 381 u. 382 Gesagte hingewiesen werden. Glykolytische Enzyme.

V. Die chemischen Vorgänge im Darme.

Die Wirkungen, welche einem jeden Verdauungssekrete an sich zukommen, können unter Umständen durch Beimengung von anderen Verdauungsflüssigkeiten aus verschiedenen Gründen, zum Teil auch durch die Wirkung der Enzyme aufeinander[5]), wesentlich verändert werden. Hierzu kommt noch, dass den in den Darm sich ergiessenden Verdauungsflüssigkeiten noch eine andere Flüssigkeit, die Galle, sich beimengt. Es ist also im voraus zu erwarten, dass das Zusammenwirken dieser sämtlichen Flüssigkeiten die im Darme verlaufenden chemischen Vorgänge komplizieren wird. Vorgänge im Darme.

Da die Säure des Magensaftes auf das Ptyalin zerstörend wirkt, dürfte wohl dieses Enzym, selbst nachdem die Säure des Magensaftes im Darme neutralisiert worden, keine weitere diastatische Wirkung entfalten können. Roger

[1]) Kühne u. Roberts, Malys Jahresb. **9**; vergl. auch Edkins, Journ. of Physiol. **12** (Literaturangaben); Delezenne, Compt. rend. soc. biol. **62** u. **63**; Wohlgemuth, Bioch. Zeitschr. **2**.

[2]) Vernon, Journ. of Physiol. **12**; Glaessner u. Popper, Deutsch. Arch. f. klin. Med. **94**.

[3]) Halliburton u. Brodie, Journ. of Physiol. **20**.

[4]) Baldoni, Malys Jahresb. **29**, S. 353; Scheunert u. Bergholz, Zeitschr. f. physiol. Chem. **52**.

[5]) Vergl. Wróblewski und Mitarbeiter, Hofmeisters Beiträge **1**.

und Simon[1]) glauben allerdings eine Reaktivierung des durch Magensaft unwirksam gemachten Speichels durch den Pankreassaft beobachtet zu haben; aber diese Untersuchungen scheinen nicht völlig beweisend zu sein. Die Galle hat, wenigstens bei einigen Tieren, eine schwach diastatische Wirkung, die wohl an und für sich von keiner wesentlichen Bedeutung sein dürfte, die aber jedoch zeigt, dass die Galle nicht einen hinderlichen, sondern eher einen förderlichen Einfluss auf die energische, diastatische Wirkung des Pankreassaftes ausübt. Es haben in der Tat auch Martin, Williams, Pawlow und Bruno[2]) eine fördernde Wirkung der Galle auf die diastatische Wirkung von Pankreasinfusen beobachtet. Hierzu kommt noch die Wirkung der im Darme regelmässig und in der Nahrung bisweilen vorkommenden Mikroorganismen, welche teils eine diastatische Wirkung entfalten und teils eine Milchsäure- und Buttersäuregärung hervorrufen können. Die aus der Stärke entstandene Maltose wird im Darme in Glukose umgesetzt. Ebenso wird der Rohrzucker und wenigstens bei gewissen Tieren der Milchzucker im Darme invertiert. Dass die Zellulose, besonders die feinere und zartere, im Darme zum Teil gelöst wird, ist unzweifelhaft. Nach H. Lohrisch[3]) sollen beim Menschen von der eingeführten Zellulose und Hemizellulose durchschnittlich 50% verdaut und hierbei die entsprechenden Zucker gebildet werden. Dass die Zellulose im Darme durch die Einwirkung von Mikroorganismen zum Teil auch einer Gärung unter Bildung von Sumpfgas, Essigsäure und Buttersäure unterliegen kann, ist besonders von Tappeiner gezeigt worden; man weiss aber nicht, wie gross der in dieser Weise zerfallende Teil der Zellulose ist[4]).

Verhalten der Kohlehydrate im Darme.

Verhalten der Kohlehydrate.

Die Galle hat, wie von Moore und Rockwood[5]) und dann insbesondere von Pflüger gezeigt wurde, in hohem Grade die Fähigkeit, Fettsäuren, namentlich Ölsäure, die selbst ein Lösungsmittel für andere Fettsäuren ist, zu lösen, und hierdurch wird sie, wie später näher auseinandergesetzt werden soll, von grosser Bedeutung für die Fettresorption. Von grosser Bedeutung ist es ferner, dass die Galle nicht nur, wie es scheint, das Lipasezymogen unter Umständen aktiviert, sondern auch, wie zuerst Nencki und Rachford[6]) gezeigt haben, die fettspaltende Wirkung der Lipase befördert. Der bei dieser Spaltung wirksame Bestandteil der Galle sind die gallensauren Salze (v. Fürth und Schütz)[7]).

Wirkung der Galle.

[1]) Compt. rend. soc. biol. **62**.

[2]) Martin u. Williams, Proc. Roy. Soc. **45** u. **48**; Bruno, Fussnote 1, S. 475.

[3]) Zit. nach bioch. Zentralbl. **8**, S. 334.

[4]) Über die Verdauung der Zellulose vergl. man Henneberg u. Stohmann, Zeitschr. f. Biol. **21**, S. 613; v. Knieriem ebenda S. 67; V. Hofmeister, Arch. f. wiss. u. prakt. Tierheilk. **11**; Weiske, Zeitschr. f. Biol. **22**, S. 373; Tappeiner ebenda **20** u. **24**; Mallèvre, Pflügers Arch. **49**; Omeliansky, Arch. des scienc. biol. de St. Pétersbourg **7**; E. Müller, Pflügers Arch. **83**; Lohrisch, Zeitschr. f. physiol. Chem. **47** (Literatur) u. l. c. Fussnote 3.

[5]) Proc. Roy. Soc. **60** und Journ. of Physiol. **21**. Bezüglich der Arbeiten Pflügers vergl. man Abschnitt Resorption.

[6]) Nencki, Arch. f. exp. Path. u. Pharm. **20**; Rachford, Journ. of Physiol. **12**.

[7]) Zentralbl. f. Physiol. **20**.

und die hierbei freigewordenen Fettsäuren können mit dem Alkali des Darm- und Pankreassaftes und der Galle zu Seifen sich verbinden, welche für die Emulgierung des Fettes von grosser Bedeutung sind.

Setzt man einer Sodalösung von etwa 1—3 p. m. Na_2CO_3 reines, wirklich neutrales Olivenöl in nicht zu grosser Menge zu, so erhält man erst bei kräftigem Schütteln eine, nicht dauerhafte Emulsion. Setzt man dagegen zu einer anderen, gleich grossen Quantität derselben Sodalösung dieselbe Menge von gewöhnlichem käuflichem Olivenöl (welches stets freie Fettsäuren enthält), so braucht man nur das Gefäss vorsichtig umzustülpen, so dass die beiden Flüssigkeiten gemischt werden, um sogleich eine, von einer äusserst feinen und dauerhaften Emulsion milchähnliche Flüssigkeit zu erhalten. Die freien Fettsäuren des stets etwas ranzigen, käuflichen Öles verbinden sich mit dem Alkali zu Seifen, welche ihrerseits die Emulgierung bewirken (Brücke, Gad, Loewenthal[1]). Die emulgierende Wirkung der durch den Pankreassaft abgespaltenen Fettsäuren kann durch das regelmässige Vorkommen von freien Fettsäuren in der Nahrung wie auch durch Abspaltung von fetten Säuren aus Neutralfett im Magen (vgl. S. 448) unterstützt werden. Emulgierung des Fettes.

Die Galle kann zwar bei künstlichen Verdauungsversuchen die Pepsinverdauung vollständig verhindern, indem sie dem Aufquellen des Eiweisses hinderlich ist. Ein Eindringen von Galle in den Magen während der Verdauung scheint dagegen, wie mehrere Forscher, namentlich Oddi und Dastre[2]), gezeigt haben, zu keinerlei Störungen Veranlassung zu geben. Nach Boldyreff[3]) soll bei anhaltendem Hungern, bei Verfütterung von Fett und fettreicher Nahrung wie auch bei abnorm grosser Säuremenge ein Gemenge von Galle, Pankreassaft und Darmsaft in den Magen leicht hineintreten. Bei fettreicher Nahrung, welche die Magensaftabsonderung und die motorische Arbeit des Magens hemmt, soll hierdurch sogar im Magen eine Verdauung durch dieses alkalische Gemenge geschehen können. Galle im Magen.

Die Galle selbst hat bei neutraler oder alkalischer Reaktion keine nennenswerte lösende Wirkung auf das Eiweiss, aber dennoch kann sie auf die Eiweissverdauung im Darme Einfluss üben. Der saure, eiweissreiche Mageninhalt kann nämlich mit der Galle einen Niederschlag von Eiweiss und Gallensäuren geben. Dieser Niederschlag reisst das Pepsin teilweise mit, und hierdurch, wie auch durch die teilweise oder vollständige Neutralisation der Säure des Magensaftes durch das Alkali der Galle und des Pankreassaftes, kann die Pepsinverdauung im Darme nicht weiter von statten gehen. Dagegen stört die Galle hierdurch nicht die Eiweissverdauung mittelst des Pankreassaftes im Darme. Die Wirkung dieses Verdauungssekretes wird nämlich, wie oben genannt, von der Galle nicht Wirkung der Galle auf die Eiweissverdauung.

[1]) Brücke, Wien. Sitz.-Ber. **61**, Abt. 2; Gad, Arch. f. (Anat. u.) Physiol. 1878: Loewenthal ebenda 1897.

[2]) Oddi, Ref. in Zentralbl. f. Physiol. **1**, S. 312; Dastre, Arch. de Physiol. (5) **2**, S. 316.

[3]) Zentralbl. f. Physiol. **18**, S. 457 und Pflügers Arch. **121**.

gestört, selbst nicht bei einer von organischen Säuren herrührenden schwach sauren Reaktion; im Gegenteil wird die Wirkung des Trypsins durch die Galle unterstützt. Der gallehaltige, schwach saure Darminhalt von während der Verdauung getöteten Hunden zeigt in der Tat auch regelmässig eine kräftig verdauende Wirkung auf Eiweiss.

Galle im Darme.

Der beim Zusammentreffen des sauren Mageninhaltes mit der Galle entstehende Niederschlag löst sich wieder leicht — zum Teil schon bei saurer Reaktion — in einem Überschuss von Galle, wie auch in dem bei der Neutralisation der Salzsäure des Magensaftes entstandenen Chlornatrium. Aus dem Grunde findet man auch regelmässig keinen solchen Niederschlag im Darme. Es ist übrigens zweifelhaft, ob beim Menschen, bei welchem die Ausführungsgänge der Galle und des Pankreassaftes nebeneinander einmünden und bei welchem infolgedessen der saure Mageninhalt wahrscheinlich sogleich beim Zutritte der Galle zum Teil neutralisiert wird, überhaupt eine Ausfällung von Eiweiss durch die Galle im Darme vorkommen kann.

Normaler Dünndarminhalt.

Neben den in dem Vorigen besprochenen, durch Enzyme vermittelten Prozessen verlaufen jedoch in dem Darme auch Prozesse anderer Art, die von Mikroorganismen vermittelten Gärungs- und Fäulnisvorgänge. Diese verlaufen weniger intensiv in den oberen Teilen des Darmes, nehmen aber gegen den unteren Teil desselben an Intensität zu, um endlich in dem Dickdarme und Enddarme in dem Masse, wie das gärungsfähige Material verbraucht und das Wasser durch die Resorption entfernt wird, wieder an Stärke abzunehmen. In dem Dünndarme, wenigstens beim Menschen, kommen zwar Gärungs- aber kaum Fäulnisprozesse vor. Macfadyen, M. Nencki und N. Sieber[1]) haben einen Fall von Anus praeternaturalis beim Menschen untersucht, in welchem gerade das in das Cökum einmündende Ende des Ileum exzidiert worden war, und sie konnten also den aus der Fistel ausfliessenden Inhalt, nachdem er der Einwirkung der ganzen Dünndarmschleimhaut unterworfen war, untersuchen. Der von Bilirubin gelb bis gelbbraun gefärbte Speisebrei reagierte sauer und hatte bei gemischter aber vorwiegend animalischer Kost einen Säuregrad, der, auf Essigsäure bezogen, als Mittel etwa 1 p. m. betrug. Der Inhalt war in der Regel fast geruchlos, von etwas brenzlichem und an flüchtige Fettsäuren erinnerndem, seltener schwach fauligem, an Indol erinnerndem Geruch. Die wesentlichste Säure war Essigsäure, neben ihr kamen aber auch Gärungsmilchsäure und Paramilchsäure, flüchtige Fettsäuren, Bernsteinsäure und Gallensäure vor. Koagulables Eiweiss, Peptone, Muzin, Dextrin, Zucker und Alkohol waren vorhanden. Leuzin und Tyrosin konnten dagegen nicht aufgefunden werden.

Gärungsvorgänge.

Nach den genannten Forschern wird im menschlichen Dünndarm das Eiweiss gar nicht oder ausnahmsweise in ganz geringer Menge durch Mikrobien zersetzt. Die im Dünndarm vorhandenen Mikrobien zersetzen vorzugsweise die

[1]) Arch. f. exp. Path. u. Pharm. **28**.

Kohlehydrate unter Bildung von (Äthylalkohol und) den oben genannten organischen Säuren.

Weitere Untersuchungen von JAKOWSKY und von AD. SCHMIDT[1]) führten ebenfalls zu dem Schlusse, dass beim Menschen die Eiweissgärung hauptsächlich im Dickdarm stattfindet, und ähnlich ist das Verhalten auch bei Fleischfressern. Bei diesen hat man durch Untersuchung des Inhaltes in verschiedenen Abschnitten des Darmes wie auch durch Anlegung von Fisteln an den verschiedensten Teilen des Darmkanals der Darmverdauung näher folgen können. In dieser Hinsicht haben wiederum PAWLOW und seine Schüler, besonders aber LONDON[2]) und seine Mitarbeiter unsere Kenntnisse wesentlich erweitert. Darminhalt.

Bezüglich der Eiweissverdauung hat man hierbei gefunden, dass dieselbe sowohl nach Verfütterung von Fleisch wie von Brot oder gewissen Eiweissstoffen so vollständig im Magen und Dünndarm geschieht, dass bei dem Übergange des Inhaltes in das Cökum alles Eiweiss verdaut und resorbiert worden ist. Eine Ausnahme macht jedoch z. B. das ungekochte Hühnereiweiss, welches schwerverdaulich ist. In Versuchen mit solchem Eiweiss konnten LONDON und SULEIMA[3]) aus einer Ileumsfistel (2—3 cm vor dem Cökum) 73 p. c. des koagulierbaren Eiweisses wiedergewinnen. KUTSCHER und SEEMANN, ABDERHALDEN, LONDON und Mitarbeiter[4]) haben ferner gefunden, dass im Darme regelmässig auch abiurete Produkte und Aminosäuren, wahrscheinlich infolge der kombinierten Wirkung von Trypsin und Erepsin, abgespaltet werden. Solche Säuren kommen allerdings nur in geringer Menge vor, hieraus lassen sich aber keine Schlüsse bezüglich der Grösse der Aminosäureabspaltung ziehen, da man nicht auch die Grösse ihrer Resorption kennt. Auch bei der Eiweissverdauung im Darme scheint nach ABDERHALDEN, LONDON, OPPLER und REEMLIN[5]), ähnlich wie bei den künstlichen Verdauungsversuchen mit Trypsin, ein stufenweiser Abbau derart stattzufinden, dass gewisse Aminosäuren, wie z B. das Tyrosin, früher als andere abgespaltet werden. Eiweissverdauung im Darme.

Die unter der Einwirkung des Magensaftes entstandenen Abbauprodukte des Eiweisses können übrigens nach LONDON[6]) ohne vorgängigen, mehr tiefgehenden Abbau durch den Pankreassaft resorbiert werden, und der weitere Abbau im Darme scheint also mehr im Interesse der Assimilation als in dem der Resorption zu geschehen.

Auch die Kohlehydrate und die Fette (LEVITES[7]) können in dem Magen

[1]) JAKOWSKY, Arch. des Scienc. biol. de St. Pétersbourg **1**; AD. SCHMIDT, Arch. f. Verdauungskr. **4**.

[2]) Die Arbeiten von LONDON und Mitarbeitern, die nicht alle gesondert zitiert werden können, findet man in Zeitschr. f. physiol. Chem. Bd. **46**—**57**.

[3]) Zeitschr. f. physiol. Chem. **46**.

[4]) KUTSCHER u. SEEMANN ebenda **34**; ABDERHALDEN u. LONDON, mit KAUTZSCH ebenda **48**, mit L. BAUMANN ebenda **51**, mit v. KÖRÖSY ebenda **53**.

[5]) Zeitschr. f. physiol. Chem. **55** u. **58**.

[6]) Ebenda **49**.

[7]) Ebenda **49** u. **53**.

und Dünndarme so vollständig abgebaut werden, dass ihre Resorption vor dem Übergange des Inhaltes in das Cökum abgeschlossen ist. Nach LONDON und POLOWZOWA [1]) findet besonders im Duodenum eine kräftige Spaltung von Stärke, Dextrinen und Disacchariden statt, während die Resorption hier weniger kräftig ist. Die Kohlehydrate werden hier wesentlich für die in den übrigen Teilen des Dünndarmes stattfindende Resorption vorbereitet, doch wird auch in diesen Teilen, namentlich im Jejunum und den oberen Teil des Ileums, die Spaltung fortgesetzt.

Kohlehydratverdauung.

Eine Fäulnis findet, wie oben gesagt, gewöhnlichenfalls nicht im Dünndarm, sondern erst im Dickdarm statt. Diese Eiweissfäulnis verläuft übrigens anders als die Trypsin- oder Erepsinverdauung. Die Zersetzung geht nämlich bei der Fäulnis bedeutend weiter und es entstehen eine Menge von Produkten, welche man vor allem durch die Untersuchungen von NENCKI, BAUMANN, BRIEGER, H. und E. SALKOWSKI und deren Schülern kennen gelernt hat. Die bei der Fäulnis von Eiweiss entstandenen Produkte sind (ausser Albumosen, Peptonen, Aminosäuren und Ammoniak) Indol, Skatol, Parakresol, Phenol, Phenylpropionsäure und Phenylessigsäure, ferner Paraoxyphenylessigsäure und Hydroparakumarsäure (neben Parakresol durch die Fäulnis von Tyrosin entstanden), flüchtige fette Säuren, Kohlensäure, Wasserstoffgas, Sumpfgas, Methylmerkaptan und Schwefelwasserstoff. Bei der Fäulnis von Leim entstehen weder Tyrosin noch Indol, wogegen Glykokoll dabei gebildet wird.

Darmfäulnis.

Von diesen Zersetzungsprodukten sind einige von besonderem Interesse infolge ihres Verhaltens innerhalb des Organismus, indem sie nämlich nach geschehener Resorption in den Harn übergehen. Einige, wie die Oxysäuren, gehen hierbei unverändert in den Harn über. Andere, wie die Phenole, gehen direkt und andere wiederum, wie Indol und Skatol, erst nach erfolgter Oxydation durch eine Synthese in Ätherschwefelsäuren über, welche mit dem Harne ausgeschieden werden (vergl. bezüglich des weiteren Details Kap. 15). Die Menge dieser Stoffe im Harne wechselt auch mit dem Umfange der Fäulnisvorgänge im Darme, wenigstens gilt dies von den Ätherschwefelsäuren. Mit stärkerer Fäulnis wächst ihre Menge im Harne, und umgekehrt können sie, wie BAUMANN, HARLEY und GOODBODY [2]) durch Experimente an Hunden gezeigt haben, wenn der Darm mit Arzneimitteln desinfiziert wird, aus dem Harne verschwinden oder der Menge nach vermindert werden.

Übergang der Fäulnisprodukte in den Harn.

Die bei den Zersetzungsvorgängen im Darme entstehenden Gase werden im Verdauungskanale mit der, mit Speichel und Speisen verschluckten atmosphärischen Luft gemischt. Da die Gasentwickelung bei der Zersetzung verschiedener Nährstoffe eine verschiedene ist, so muss das Gasgemenge nach ver-

[1]) Zeitschr. f. physiol. Chem. **56**.

[2]) BAUMANN, Zeitschr. f. physiol. Chem. **10**; HARLEY u. GOODBODY, Brit. Med. Journ. 1899.

schiedener Nahrung voraussichtlich eine verschiedenartige Zusammensetzung haben. Dies ist in der Tat auch der Fall. Von Sauerstoff finden sich in den Gedärmen höchstens Spuren, was zum Teil von bei den Gärungsprozessen entstandenen reduzierenden Substanzen, welche Sauerstoff binden können, und teils und wahrscheinlich hauptsächlich von einer Diffusion des Sauerstoffes durch die Gewebe der Darmwand herrühren dürfte. Dass diese Vorgänge zum grössten Teil schon im Magen stattfinden, dürfte aus dem oben (S. 457) über die Zusammensetzung der Magengase Gesagten ersichtlich sein. Stickstoff findet sich dagegen regelmässig im Darme und er dürfte wohl hauptsächlich von der verschluckten Luft herrühren. Die Kohlensäure stammt teils von dem Mageninhalte, teils von der Eiweissfäulnis, teils von einer Milch- oder Buttersäuregärung der Kohlehydrate und teils von einem Freiwerden von Kohlensäure aus dem Alkalikarbonate des Pankreas- und Darmsaftes, bei dessen Neutralisation durch die Salzsäure des Magensaftes und die bei der Gärung enstandenen organischen Säuren her. Wasserstoff kommt in grösster Menge nach Milchnahrung und in kleinster Menge bei reiner Fleischnahrung vor. Dieses Gas scheint zum grössten Teil bei der Buttersäuregärung der Kohlehydrate zu entstehen, obgleich es jedoch auch bei der Eiweissfäulnis unter Umständen in reichlicher Menge auftreten kann. Die Abstammung der im Darme normalerweise vorkommenden Spuren von Methylmerkaptan und Schwefelwasserstoff aus dem Eiweiss ist unzweifelhaft. Auch das Sumpfgas kann unzweifelhaft von der Eiweissfäulnis herrühren. Hierfür sprechen besonders die grossen Mengen, 26,45 p. c., Sumpfgas, welche von Ruge[1]) im Darme des Menschen nach Fleischkost gefunden wurden. Noch grössere Mengen von diesem Gase fand er jedoch nach einer, Hülsenfrüchte enthaltenden Nahrung, was gut mit der Beobachtung stimmt, dass das Sumpfgas durch eine Gärung von Kohlehydraten, besonders aber von Zellulose (Tappeiner)[2]) entstehen kann. Besonders bei den Pflanzenfressern dürfte wohl auch ein solcher Ursprung des Sumpfgases gewöhnlich sein. Ein kleiner Teil des Sumpfgases wie auch der Kohlensäure kann auch von einer Zersetzung des Lezithins herrühren (Hasebroek)[3]).

Darmgase.

Darmgase.

Darmgase.

Einer Fäulnis im Darme unterliegen indessen nicht nur die Bestandteile der Nahrung, sondern auch die eiweisshaltigen Sekrete und die Galle. Unter den Bestandteilen der Galle werden dabei nicht nur die Farbstoffe — aus dem Bilirubin entstehen, wie man allgemein annimmt, Urobilin und braune Farbstoffe — sondern auch die Gallensäuren, vor allem die Taurocholsäure umgewandelt oder zersetzt. Die Glykocholsäure ist beständiger und sie findet sich deshalb bei einigen Tieren in den Exkrementen zum Teil unzersetzt wieder, während die Taurocholsäure der Zersetzung regelmässig so vollständig anheim-

Fäulnis der Galle.

[1]) Wien. Sitz.-Ber. **44**.
[2]) Zeitschr. f. Biol. **20** u. **24**.
[3]) Zeitschr. f. physiol. Chem. **12**.

fällt, dass sie in den Darmentleerungen gänzlich fehlt. Beim Fötus, in dessen Verdauungskanal keine Fäulnisprozesse vorkommen, findet man dagegen im Darminhalte unzersetzte Gallensäuren und Gallenfarbstoffe. Die Umwandlung des Bilirubins zu Urobilin findet nach dem oben Angeführten beim Menschen regelmässig nicht im Dünn-, sondern im Dickdarme statt.

Zersetzung der Galle im Darme.

Da im Dünndarme unter normalen Verhältnissen keine oder wenigstens keine nennenswerte Fäulnis stattfindet, und da ferner oft fast alles Nahrungseiweiss in ihm resorbiert wird, folgt hieraus, dass gewöhnlichenfalls es die eiweissreichen Sekrete und Zellen sind, welche der Fäulnis anheimfallen. Einen Beweis dafür, dass die Zellen und Sekrete einer Fäulnis unterliegen, findet man auch darin, dass die Fäulnis auch bei vollständigem Hungern fortbesteht. Bei seinen Beobachtungen an Cetti fand Müller[1]), dass beim Hungern die Indikanausscheidung rasch abnahm und nach dem 3. Hungertage nicht mehr zu beobachten war, wogegen die Phenolausscheidung, welche erst herabging, so dass sie fast minimal wurde, von dem 5. Hungertage ab wieder anstieg und am 8. oder 9. Tage 3—7 mal so gross wie beim Menschen unter gewöhnlichen Verhältnissen war. Bei Hunden ist dagegen während des Hungerns die Indikanausscheidung bedeutend, die Phenolausscheidung dagegen minimal. Unter den im Darme faulenden Sekreten dürfte wohl hierbei der Pankreassaft, welcher sehr leicht in Fäulnis übergeht, den hervorragendsten Platz einnehmen.

Fäulnis der Sekrete im Darme.

Aus dem Vorigen ergibt sich, dass die bei der Fäulnis im Darme entstehenden Produkte zum Teil dieselben sind, welche bei der Verdauung entstehen. Insoferne als bei der Fäulnis solche Produkte wie Albumosen, Peptone, Polypeptide und Aminosäuren gebildet werden, kann also die Fäulnis zum Teil im Dienste des Organismus wirksam sein. Man hat sogar in Frage gestellt (Pasteur), ob die Verdauung überhaupt bei Abwesenheit von Mikroorganismen möglich sei. Nuttal und Thierfelder haben in dieser Hinsicht gezeigt, dass Meerschweinchen, die aus dem Uterus der Mutter durch Sectio caesarea herausgenommen wurden, in steriler Luft eine sterlisierte Nahrung (Milch oder Cakes) bei vollständigem Fehlen von Bakterien im Darmkanale gut verdauen und assimilieren konnten, wobei sie vollkommen normal gediehen und an Gewicht zunahmen. Dem gegenüber ist aber Schottelius[2]) in Versuchen an Hühnchen zu anderen Resultaten gelangt. Die steril ausgebrüteten Tiere, in steril gehaltenen Räumen mit steriler Nahrung gefüttert, hatten immer Hunger, frassen reichlich, gingen aber in etwa der gleichen Zeit zugrunde wie Tiere ohne Nahrung. Bei Zumengung in rechter Zeit von einer Bakterienart aus Hühnerfäzes nahmen sie wieder an Gewicht zu und konnten sich erholen.

Bedeutung der Mikroorganismen.

Die Bakterienwirkung im Darmkanale ist also möglicherweise für gewisse Fälle, namentlich für die Verdauung zellulosereicher Nahrung notwendig und

[1]) Berlin. klin. Wochenschr. 1887.

[2]) Nuttal u. Thierfelder, Zeitschr. f. physiol. Chem. **21** u. **22**; Schottelius, Arch. f. Hyg. **34**, **42** u. **67**.

sie kann im Interesse des Organismus wirken. Diese Wirkung kann aber auch durch die Bildung von weiteren Spaltungsprodukten einen Verlust von wertvollem Material für den Organismus bedingen. Es ist darum von Wichtigkeit, dass die Fäulnis im Darme innerhalb gebührender Grenzen gehalten wird. Tötet man ein Tier, während die Verdauung im Darme im Gange ist, so hat der Inhalt der Dünndärme einen eigentümlichen aber nicht fauligen Geruch. Auch der Geruch des im Dickdarme befindlichen Inhaltes ist lange nicht so stinkend wie der einer faulenden Pankreasinfusion oder eines eiweissreichen, faulenden Gemenges. Schon hieraus kann man schliessen, dass die Fäulnis im Darme gewöhnlichenfalls lange nicht so intensiv wie ausserhalb des Organismus wird. Intensität der Darmfäulnis.

Unter physiologischen Verhältnissen scheint also dafür gesorgt zu sein, dass die Darmfäulnis nicht zu weit geht, und diejenigen Faktoren, die hier in Betracht kommen können, dürften verschiedener Art sein. Die Resorption ist unzweifelhaft von grosser Bedeutung, und es ist durch direkte Beobachtungen sichergestellt, dass die Fäulnis stärker zunimmt in dem Masse, wie die Resorption gehemmt ist und flüssige Massen in dem Darme sich anhäufen. Die Beschaffenheit der Nahrung übt auch einen unverkennbaren Einfluss aus, und es scheint, als ob eine grössere Menge von Kohlehydraten in der Nahrung der Fäulnis entgegenwirken würde (Hirschler)[1]. Eine besonders starke fäulnishemmende Wirkung üben nach den Erfahrungen von Pöhl, Biernacki, Rovighi, Winternitz, Schmitz u. a.[2] auch Milch und Kefir aus. Diese Wirkung rührt nicht von dem Kasein her und sie dürfte hauptsächlich durch den Milchzucker, zum Teil auch durch die Milchsäure bedingt sein. Fäulnishemmende Momente im Darme.

Eine besonders stark fäulnishemmende Wirkung hat man auch schon längst der Galle zuschreiben wollen. Diese antiputride Wirkung kommt jedoch nicht der neutralen oder schwach alkalischen Galle, welche selbst bald in Fäulnis übergeht, sondern den freien Gallensäuren, besonders der Taurocholsäure zu (Maly und Emich, Lindberger)[3]. Dass die freien Gallensäuren eine stark fäulnishemmende Wirkung ausserhalb des Organismus ausüben können, unterliegt keinem Zweifel, und es dürfte deshalb auch schwierig sein, ihnen eine solche Wirkung im sauer reagierenden Darminhalte abzusprechen. Nichtsdestoweniger kann die antiputride Wirkung der Galle im Darme nach den Untersuchungen von Voit, Röhmann, Hirschler, Terray, Landauer und Rosenberg[4] nicht hoch angeschlagen werden. Antiseptische Wirkung der Galle.

Um die Bedeutung der Galle für die Verdauung kennen zu lernen, hat

[1]) Hirschler, Zeitschr. f. physiol. Chem. **10**; Zimnitzki ebenda **39** (Literatur).

[2]) Schmitz ebenda **17**, S. 401, wo man auch ältere Literaturangaben findet, und **19**. Vergl. auch Salkowski, Zentralbl. f. d. med. Wiss. 1893, S. 467 und Seelig, Virchows Arch. **146** (Literaturangaben).

[3]) Maly u. Emich, Monatsh. f. Chem. **4**; Lindberger, Fussnote 1, S. 479.

[4]) Voit, Beitr. zur Biol., Jubiläumsschrift, Stuttgart (Cotta) 1882; Röhmann, Pflügers Arch. **29**; Hirschler u. Terray, Malys Jahresb. **26**; Landauer, Math. u. Naturw. Ber. aus Ungarn **15**; Rosenberg, Arch. f. (Anat. u.) Physiol. 1901.

man sie durch Anlegen von Gallenfisteln nach aussen abgeleitet (Schwann, Blondlot, Bidder und Schmidt[1]) u. a.). Als Folgen eines solchen Eingriffes hat man regelmässig bei fetthaltiger Nahrung eine mangelhafte Resorption des Fettes und eine von dem grösseren Fettgehalte der Exkremente bedingte, hellgraue oder blasse Farbe der letzteren beobachtet. Inwieweit sonstige Abweichungen von dem Normalen nach der Gallenfisteloperation auftreten oder nicht, hängt wesentlich von der Beschaffenheit der Nahrung ab. Füttert man die Tiere mit Fleisch und Fett, so muss man gewöhnlich nach der Operation die Menge des Futters bedeutend vermehren, weil die Tiere sonst stark abmagern und sogar unter den Symptomen des Verhungerns zugrunde gehen. In diesem Falle werden auch die Exkremente regelmässig aashaft stinkend, was man früher als einen Beweis für die fäulnishemmende Wirkung der Galle angeführt hat. Die Abmagerung und das gesteigerte Nahrungsbedürfnis rühren selbstverständlich von der mangelhaften Resorption des Fettes her, dessen hoher Verbrennungswert hierbei wegfällt und durch Aufnahme von grösseren Mengen anderer Nährstoffe ersetzt werden muss. Vermehrt man die Menge des Eiweisses und des Fettes, so muss das letztere, welches ja nur sehr unvollständig resorbiert werden kann, in dem Darme sich anhäufen. Dieses Anhäufen des Fettes im Darme soll seinerseits die Einwirkung der Verdauungssäfte auf das Eiweiss erschweren, und dieses letztere fällt nun in grösserer Menge als sonst der Fäulnis anheim. Hierdurch erklärt man das Auftreten von stinkenden Fäzes, welche ihre blasse Farbe eigentlich nicht dem Mangel an Gallenfarbstoffen, sondern dem Reichtume an Fett zu verdanken haben sollen (Röhmann, Voit). Füttert man dagegen die Tiere mit Fleisch und Kohlehydraten, so können sie sich ganz normal verhalten und das Ableiten der Galle hat keine gesteigerte Fäulnis zur Folge. Die Kohlehydrate können nämlich ungehindert in so grossen Mengen resorbiert werden, dass sie das Fett der Nahrung ersetzen, und dies ist der Grund, warum die Tiere bei einer solchen Diät nicht abmagern. Da nun ferner bei dieser Nahrung die Fäulnis im Darme trotz der Abwesenheit der Galle nicht stärker als unter normalen Verhältnissen ist, sieht man hierin einen Beweis dafür, dass die Galle im Darme keine fäulnishemmende Wirkung ausübt.

Verhalten der Gallenfisteltiere.

Gallenfisteltiere.

Gegen diese Schlussfolgerung könnte man einwenden, dass die Kohlehydrate an und für sich fäulnishemmend wirken und folglich sozusagen die fäulnishemmende Wirkung der Galle übernehmen könnten. Da es aber auch Fälle gibt, in welchen beim Gallenfistelhunde die Darmfäulnis bei ausschliesslicher Fleischnahrung nicht gesteigert wurde[2]), so steht es also fest, dass die Abwesenheit von Galle im Darme selbst bei fast kohlehydratfreier Nahrung nicht immer eine gesteigerte Fäulnis zur Folge hat.

Wirkung der Galle.

Die Frage, wie die Fäulnisvorgänge im Darme unter physiologischen Ver-

[1]) Schwann, Arch. f. (Anat. u.) Physiol. 1844; Blondlot, zit. nach Bidder u. Schmidt, Die Verdauungssäfte und d. Stoffwechsel 1852, S. 98.

[2]) Vergl. Hirschler u. Terray l. c.

hältnissen innerhalb gebührender Grenzen gehalten werden, ist also nicht sicher zu beantworten. Dass in den oberen Teilen der Gedärme eine schwach saure Reaktion und in den übrigen die Resorption von Wasser und die verhältnismässig grosse Geschwindigkeit, mit welcher der Inhalt den Dünndarm passiert und dort resorbiert wird, dabei von Belang sein können, ist wohl kaum zu bezweifeln. Darmfäulnis.

Dass zwischen dem Säuregrade des Magensaftes und der Darmfäulnis Beziehungen bestehen, scheint sicher zu sein. Nachdem nämlich durch die Untersuchungen und Beobachtungen von Kast, Stadelmann, Wasbutzki, Biernacki und Mester das Auftreten einer gesteigerten Darmfäulnis bei verringertem Salzsäuregehalt des Magensaftes oder bei Mangel an Salzsäure festgestellt worden war, hat ferner Schmitz[1]) gezeigt, dass die beim Menschen durch Salzsäureeinnahme erzeugte Hyperazidität des Magensaftes umgekehrt die Darmfäulnis einschränken kann. Die Frage ist nur, ob die Reaktion im Dünndarme sauer und zwar so stark sauer ist, dass die Fäulnis hierdurch verhindert werden kann. In dieser Hinsicht ist erstens daran zu erinnern, dass der Darminhalt jedenfalls nicht von Salzsäure, sondern höchstens von organischen Säuren, sauren Salzen und freier Kohlensäure sauer ist. Es liegen über die Reaktion des Darminhaltes mehrere, einander zum Teil widersprechende Angaben von Moore und Rockwood, Moore und Bergin, Matthes und Marquardsen, J. Munk, Nencki und Zalesky, Hemmeter[2]) vor. Aus diesen Angaben kann man den Schluss ziehen, dass die Reaktion nicht nur bei verschiedenen Tierarten, sondern auch bei derselben Art unter verschiedenen Bedingungen wechseln kann. Dass die Reaktion in vielen Fällen durch die Gegenwart von organischen Säuren sauer sein kann, ist nicht zu leugnen. Die Prüfung mit verschiedenen Indikatoren hat aber gezeigt, dass sie bisweilen in den oberen und noch öfter in den unteren Teilen nur durch saure Salze, wie $NaHCO_3$, und freie CO_2 sauer ist, und endlich, dass bei einigen Tieren der Darminhalt überall im Darme alkalisch sein kann. Wie unter solchen Verhältnissen die Fäulnis trotzdem ausbleibt und wieder Säuregrad des Mageninhaltes die Darmfäulnis beeinflusst, ist vorläufig nicht ganz klar. Höchstwahrscheinlich ist die Bakterienflora im Darme von sehr grosser Bedeutung, und es ist wohl möglich, dass es, wie Bienstock hervorgehoben hat, hier um antagonistische Bakterienwirkungen sich handelt und dass die fäulnishemmenden Kohlehydrate, namentlich der Milchzucker, einen günstigen Nährboden für solche Bakterien bilden, welche die Fäulniserreger töten oder deren Entwickelung hemmen. Nach Horowitz kommt beim Hunde eine ungleiche Verteilung der verschiedenen Bakterienarten auf die verschiedenen Abschnitte des Darmes vor, und je nach der Art der Nahrung treten gewisse Bakterienarten in grösserer Menge als andere auf. Es könnten auch vielleicht nach

Säure und Darmfäulnis.

Reaktion des Darminhaltes.

[1]) Zeitschr. f. physiol. Chem. **19**, wo man auch die einschlägige Literatur findet.

[2]) Moore u. Bockwood, Journ. of Physiol. **21**; Moore u. Bergin, Amer. Journ. of Physiol. **3**; Matthes u. Marquardsen. Malys Jahresb. **28**; Munk, Zentralbl. f. Physiol. **16**; Nencki u. Zaleski, Zeitschr. f. physiol. Chem. **27**; Hemmeter, Pflügers Arch. **81**.

den Erfahrungen von Conradi und Kurpjuweit[1]) die von den obligaten Darmbakterien produzierten Toxine infolge ihrer antiseptischen Wirkungen die Fäulnisprozesse im Darme auf das normale Mass einschränken.

Die **Exkremente.** Es ist einleuchtend, dass der Rückstand, welcher nach beendeter Verdauung und Resorption im Darme zurückbleibt, je nach der Art und Menge der Nahrung qualitativ und quantitativ ein verschiedener sein muss.

Menge und Aussehen der Exkremente.

Während die Menge der Exkremente beim Menschen bei gemischter Kost gewöhnlich 120—150 g, mit 30—37 g festen Stoffen pro 24 Stunden beträgt, war nach Voit[2]) dagegen bei einem Vegetarier ihre Menge 333 g mit 75 g festen Stoffen. Bei einseitiger Fleischnahrung sind die Exkremente spärlich, pechähnlich, fast schwarz gefärbt. Ein ähnliches Aussehen haben die spärlichen Exkremente beim Hungern. Eine reichliche Menge von gröberem Brot liefert eine reichliche Menge hellgefärbter Exkremente. In diesem Falle sind die Exkremente auch regelmässig ärmer an Stickstoff als nach einer an Eiweiss reichen, leicht aufschliessbaren Kost. Die Individualität spielt jedoch eine grosse Rolle bei der Ausnützung der Nahrung und der Kotbildung (Schierbeck)[3]). Bei einem grösseren Fettgehalte nehmen die Exkremente ein helleres, tonfarbiges Aussehen an. Zu der normalen Farbe der Fäzes scheinen die Zersetzungsprodukte der Gallenfarbstoffe nicht besonders stark beizutragen.

Bestandteile der Exkremente

Die Bestandteile der Exkremente können verschiedener Art sein. Es kommen also bisweilen in den Exkrementen verdauliche oder resorbierbare Bestandteile der Nahrung, wie Muskelfasern, Bindgewebe, Kaseinklümpchen, Stärkekörner und Fett vor, welche während des Aufenthaltes im Darmkanale die zur vollständigen Verdauung oder Resorption nötige Zeit nicht gefunden haben. Es enthalten die Exkremente ausserdem unverdauliche Stoffe, wie Pflanzenreste, Keratinsubstanzen u. a.; ferner Formelemente, von der Schleimhaut und den Drüsen stammend; Bestandteile der verschiedenen Sekrete, wie Muzin, Cholsäure, Dyslysin, Cholesterin, (Koprosterin), Purinbasen[4]) und Enzyme; Mineralstoffe der Nahrung und der Sekrete und endlich Produkte der Fäulnis oder der Verdauung, wie Skatol, Indol, Purinbasen, flüchtige fette Säuren, Kalk- und Magnesiaseifen. Bisweilen kommen auch Parasiten vor, und endlich enthalten die Exkremente in reichlicher Menge Mikroorganismen verschiedener Art.

Exkremente

Dass die Darmschleimhaut selbst durch ihr Sekret und die in reichlicher Menge abgestossenen Epithezellen sehr wesentlich zur Bildung der Exkremente

---

[1]) Bienstock, Arch. f. Hyg. **39**; Horowitz, Zeitschr. f. physiol. Chem. **52**; Conradi u. Kurpjuweit, Münch. med. Wochenschrift 1905.

[2]) Zeitschr. f. Biol. **25**, S. 264.

[3]) Arch. f. Hyg. **51**.

[4]) Bezüglich der Purinbasen in den Fäzes vergl. man Hall, Journ. of Path. u. Bakter. **9**; Schittenhelm, Arch. f. klin. Med. **81**. Derselbe mit Krüger, Zeitschr. f. physiol. Chem. **45**.

beiträgt, geht aus der zuerst von L. Hermann gemachten, von anderen[1]) bestätigten Beobachtung hervor, dass in reingespülten, isolierten, vollständig geschlossenen Darmschlingen kotähnliche Massen, sog. „Ringkot“ sich ansammeln. Diese Massen sind reich an Mineralstoffen und besonders an in Alkohol-Äther löslichen Stoffen, unter welchen auch, wie schon oben erwähnt (Kap. 8), Cholesterin sich vorfindet. Bei gemischter, überwiegend animalischer Kost besteht beim Menschen der Kot übrigens nur zum geringeren Teil aus Nahrungsresten und grösstenteils oder, wie nach Fleisch- oder Milchnahrung, fast ausschliesslich aus Darmsekreten. Dementsprechend scheinen auch viele Nahrungsmittel eine grössere Menge Kot hauptsächlich dadurch zu erzeugen, dass sie eine reichlichere Sekretion hervorrufen[2]). Exkrementbildung.

Die Reaktion der Exkremente ist sehr wechselnd, beim Menschen aber bei gemischter Kost regelmässig neutral oder schwach alkalisch. Die inneren Teile können allerdings sauer sein, während die an der Schleimhaut liegenden äusseren Schichte alkalisch reagieren. Bei Säuglingen soll die Reaktion bei Muttermilchnahrung regelmässig sauer sein. Der Geruch wird hauptsächlich von dem Skatol bedingt, welches zuerst von Brieger in Exkrementen gefunden wurde und nach ihnen seinen Namen erhalten hat. An dem Geruche haben auch Indol und andere Substanzen Teil. Die Farbe ist gewöhnlich heller oder dunkler braun und hängt vor allem von Menge und Natur der Nahrung ab. Medikamentöse Stoffe können den Fäzes eine abnorme Farbe geben. Die Exkremente werden also von Wismutsalzen schwarz, von Rhabarber gelb und von Kalomel grün. Diese letztgenannte Farbe erklärte man früher durch die Entstehung von ein wenig Schwefelquecksilber. Nunmehr erklärt man sie dagegen allgemein dadurch, dass das Kalomel die Darmfäulnis und die davon abhängige Zersetzung der Gallenfarbstoffe hemmt, so dass ein Teil des Gallenfarbstoffes als Biliverdin in die Fäzes übergeht. In den eigelben oder grüngelben Exkrementen der Säuglinge kann man Bilirubin nachweisen. Bei Erwachsenen dagegen scheint unter normalen Verhältnissen in den Exkrementen weder Bilirubin noch Biliverdin vorzukommen. Dagegen findet man das Sterkobilin (Masius und Vanlair), welches mit dem Urobilin (Jaffé) identisch sein soll[3]). In pathologischen Fällen kann auch bei Erwachsenen Bilirubin in den Fäzes vorkommen. Kristallisiert (als Hämatoidin) ist es in den Fäzes sowohl bei Kindern wie bei Erwachsenen beobachtet worden. Exkremente. Reaktion u. Farbe der Exkremente

Bei Abwesenheit von Galle (sog. acholischen Darmentleerungen) haben die Exkremente, wie oben gesagt, eine von dem grossen Fettgehalte herrührende

[1]) Hermann, Pflügers Arch. **46**. Vergl. ferner Ehrenthal ebenda **48**; Berenstein ebenda **53**; Klecki, Zentralbl. f. Physiol. **7**, S. 736 und F. Voit, Zeitschr. f. Biol. **29**; v. Moraczewski, Zeitschr. f. physiol. Chem. **25**; F. Lippich, Prag. med. Wochenschr. **32**.

[2]) Über die Beschaffenheit des Kotes nach verschiedener Nahrung vergl. man Hammerl, Kermauner, Moeller u. Prausnitz in Zeitschr. f. Biol. **35** und Pöda, Micko, Prausnitz u. Müller ebenda **39**.

[3]) Vergl. Gallenfarbstoffe Kap. 8 und Urobilin Kap. **15**.

Acholische Darmausleerungen.

graue Farbe, welche jedoch auch wohl zum Teil von der Abwesenheit von Gallenfarbstoff herrühren dürfte. In diesen Fällen hat man auch in den Exkrementen eine reichliche Menge von Kristallen beobachtet, welche überwiegend aus Magnesiaseifen oder Natronseifen bestehen. Blutungen in den oberen Abschnitten des Verdauungskanales liefern, wenn sie nicht zu reichlich waren, von Hämatin schwarzbraune Exkremente.

Exkretin hat MARCET[1]) einen in Menschenexkrementen vorkommenden kristallisierenden Stoff genannt, welcher jedoch nach HOPPE-SEYLER vielleicht nichts anderes als unreines Cholesterin (Koprosterin?) ist. Exkretolinsäure hat MARCET einen ölähnlichen Stoff von exkrementiellem Geruche genannt.

In Anbetracht der sehr wechselnden Zusammensetzung der Exkremente sind quantitative Analysen derselben von geringem Interesse und sie können deshalb hier beiseite gelassen werden[2]).

Mekonium.

Das **Mekonium** oder Kindspech ist eine dunkel braungrüne, pechähnliche, meistens sauer reagierende Masse ohne stärkeren Geruch. Es enthält grüngefärbte Epithelzellen, Zelldetritus, zahlreiche Fettkörnchen und Cholesterintäfelchen. Der Gehalt an Wasser und festen Stoffen ist resp. 720—800 und 280—200 p. m. Unter den festen Stoffen hat man Muzin, Gallenfarbstoffe und Gallensäuren, Cholesterin, Fett, Seifen, Spuren von Enzymen, Kalzium- und Magnesiumphosphat gefunden. Zucker und Milchsäure, lösliche Eiweissstoffe und Peptone wie auch Leuzin und Tyrosin und die sonst im Darme vorkommenden Fäulnisprodukte sollen darin fehlen. Das Mekonium kann unzersetzte Taurocholsäure, Bilirubin und Biliverdin enthalten, enthält aber kein Sterkobilin, was als ein Beweis für das Nichtvorhandensein von Fäulnissprozessen in dem Verdauungskanale des Fötus betrachtet wird.

Der Darminhalt unter abnormen Verhältnissen muss immer Gegenstand nicht nur einer chemischen Analyse, sondern auch einer Inspektion und einer mikroskopischen oder bakteriologischen Untersuchung werden. Aus diesem Grunde kann auch die Frage von der Beschaffenheit des Darminhaltes bei den verschiedenen Krankheiten hier nicht des näheren abgehandelt werden[3]).

Anhang. Darmkonkremente.

Im Darme des Menschen oder der Fleischfresser kommen Konkremente weniger oft vor; bei den Pflanzenfressern dagegen sind sie gewöhnlicher. Fremde Stoffe oder unverdaute Reste der Nahrung können, wenn sie aus irgend einer Ursache im Darme längere Zeit zurückbleiben, mit Salzen, besonders mit Ammoniummagnesiumphosphat oder Magnesiumphosphat sich inkrustieren, und diese Salze stellen in der Tat auch oft den eigentlichen Hauptbestandteil der Konkremente dar. Beim Menschen kommen bisweilen rundliche oder ovale, gelbe, gelbgraue oder braungraue Konkremente von wechselnder Grösse vor, welche aus konzentrischen Schichten bestehen und welche hauptsächlich Ammoniummagnesiumphosphat und Kalziumphosphat nebst ein wenig Fett oder Pigment enthalten. Der Kern ist gewöhnlich ein fremder Körper, z. B. Kerne von Steinobst, ein Knochenfragment oder ähnliches. In den Gegenden, in welchen Brot und Haferkleie ein wichtiges Nahrungsmittel ist, findet man nicht selten

Darmkonkremente bei Menschen.

[1]) Annal de chim. et de phys. **59**.

[2]) Hierüber, wie über die Fäzes unter abnormen Verhältnissen, ihre Untersuchung und die hierher gehörende Literatur vergl. man AD. SCHMIDT und J. STRASSBURGER, Die Fäzes des Menschen etc., Berlin 1901 u. 1902.

[3]) Vergl. Fussnote 2.

im Dickdarm des Menschen Ballen, die den sog. Haarballen ähnlich sind (vergl. unten). Solche Konkremente enthalten Kalzium- und Magnesiumphosphat (gegen 70 p. c.), Haferkleie (15—18 p. c.), Seifen und Fett (etwa 10 p. c.). Konkremente, welche sehr viel (gegen 74 p. c.) Fett enthalten, kommen selten vor und ebenso sind Konkremente, die aus mit Phosphaten inkrustierten Fibringerinnseln, Sehnen oder Fleischstückchen bestehen, weniger gewöhnlich.

Darmkonkremente bei Tieren.

Bei Tieren, besonders bei mit Kleie gefütterten Pferden, kommen Darmkonkremente öfter vor. Diese Konkremente, welche eine sehr bedeutende Grösse erreichen können, sind sehr hart und schwer (bis zu 8 Kilo) und bestehen zum grössten Teil aus konzentrischen Schichten von Ammoniummagnesiumphosphat. Eine andere Art von Konkrementen, welche bei Pferden und Rindern vorkommen, besteht aus graugefärbten, oft sehr grossen aber verhältnismässig leichten Steinen, welche Pflanzenreste und Erdphosphate enthalten. Eine dritte Art von Darmsteinen sind endlich die bisweilen mehr zylindrischen, bisweilen sphärischen, glatten, glänzenden, an der Oberfläche braungefärbten, von zusammengefilzten Haaren und Pflanzenfasern bestehenden Haarballen. Zu dieser Gruppe gehören auch die sogenannten „Aegagropilae", welche angeblich von Antilope rupicapra stammen sollen, am öftesten aber wohl nichts anderes als Haarballen von Rindern sein dürften.

Bezoarsteine.

Zu den Darmkonkrementen gehören endlich auch die sogenannten orientalischen Bezoarsteine, welche wahrscheinlich aus dem Darmkanale von Capra Aegagrus und Antilope Dorcas stammen. Die Bezoarsteine können zweierlei Art sein. Die einen sind olivengrün, schwach glänzend mit konzentrischen Schichten. Beim Erhitzen schmelzen sie unter Entwickelung von aromatischen Dämpfen. Sie enthalten als Hauptbestandteil eine der Cholsäure verwandte Säure, die Lithofellinsäure, $C_{20}H_{36}O_4$, und daneben auch eine andere Gallensäure, die Lithobilinsäure. Die anderen dagegen sind fast schwarzbraun oder schwarzgrün, stark glänzend mit konzentrischen Schichten und schmelzen beim Erhitzen nicht. Sie enthalten als Hauptbestandteil die Ellagsäure, ein Derivat der Gallussäure von der Formel $C_{14}H_6O_8$, welches nach GRAEBE[1]) das Dilakton der Hexaoxybiphenyldikarbonsäure ist und mit einer Lösung von Eisenchlorid in Alkohol eine tiefblaue Farbe gibt. Diese letztgenannten Bezoarsteine stammen allem Anscheine nach von der Nahrung der Tiere her.

Ambra.

Die Ambra ist nach der allgemeinen Ansicht ein Darmkonkrement des Pottwales. Ihr Hauptbestandteil ist das Ambrain, welches eine stickstofffreie, dem Cholesterin vielleicht verwandte Substanz ist. Das Ambrain ist unlöslich in Wasser und wird von siedender Alkalilauge nicht verändert. In Alkohol, Äther und Ölen löst es sich.

VI. Die Resorption.

Resorption.

Die Aufgabe der Verdauung bestand zum Teil darin, die für den Organismus wertvollen Bestandteile der Nahrung von den wertlosen zu trennen und jene zu lösen oder überhaupt derart umzuwandeln, dass sie den Aufsaugungsvorgängen zugänglich werden. Bei einer Besprechung der Resorptionsvorgänge handelt es sich also hauptsächlich teils um die Form, in welcher die verschiedenen Nährstoffe zur Aufsaugung gelangen, teils um die Wege, welche die zu resorbierenden Stoffe einschlagen, und endlich um die Kräfte, welche bei diesen Prozessen wirksam sind.

Bevor man zur Beantwortung der Frage von der Form, in welcher das Eiweiss aus dem Darmkanale resorbiert wird, übergeht, ist es von Interesse zu erfahren, ob der Tierkörper vielleicht auch solches Eiweiss verwerten kann, welches intravenös, subkutan oder in eine Körperhöhle, also mit Umgehung des Darmkanales oder, wie man es nennt, parenteral eingeführt wird.

[1]) Ber. d. d. chem. Gesellsch. **36**.

Assimilation parenteral eingeführten Eiweisses.

Seit den ersten hierüber ausgeführten Untersuchungen von Zuntz und v. Mering haben mehrere Forscher, wie Neumeister, Friedenthal und Lewandowsky, Munk und Lewandowsky, Oppenheimer, Mendel und Rockwood, Heilner, Cramer und Pringle, Michaelis und Rona[1]) u. a. ganz unzweifelhaft gezeigt, dass der Tierkörper verschiedene, parenteral eingeführte Eiweisskörper mehr oder weniger reichlich verwerten kann, wenn auch verschiedene Tierarten in dieser Hinsicht Unterschiede zeigen. Wo und in welcher Weise das artfremde Eiweiss hierbei verändert und assimiliert wird, ist noch unbekannt, nach Cramer sind aber die Leukozyten hierbei von grosser Bedeutung.

Resorption von unverdautem Eiweiss

Dass der Tierkörper auch imstande ist, in den Darm direkt eingeführtes, vorher nicht verdautes oder abgebautes Eiweiss aufzunehmen und zu verwerten, haben Brücke, Bauer und Voit, Eichhorst, Czerny und Latschenberger, Voit und Friedländer u. a.[2]) gezeigt. In den Versuchen der letztgenannten zwei Forscher wurde zwar weder das Kasein (als Milch) noch salzsaures Myosin oder Azidalbuminat (in saurer Lösung) aufgesaugt. Dagegen wurden von Eiereiweiss und Serumalbumin etwa 21 und von Alkalialbuminat (in Alkali gelöst) 69 p. c. resorbiert. Mendel und Rockwood konnten dagegen bei Versuchen mit Kasein und Edestin in lebenden Darmschlingen bei möglichst vollständig ausgeschlossener Verdauung nur eine äusserst geringe Resorption konstatieren, während die entsprechenden Albumosen reichlich resorbiert wurden.

Inwieweit die Eiweissstoffe in derartigen Versuchen wirklich unverändert oder zum Teil denaturiert aufgenommen werden, ist schwer zu entscheiden. Für eine unter Umständen stattfindende Resorption von unverdautem Eiweiss spricht, ausser den Versuchen an isolierten Darmschlingen, die wiederholt nach Einführung von grossen Eiweissmengen in den Darmkanal beobachtete „alimentäre Albuminurie“. Zur Entscheidung dieser Frage hat man sonst auch die „biologische Methode“, die Präzipitinreaktion, zur Hülfe genommen, und mittelst dieser Methode glaubten Ascoli und Vigno[3]) den Übergang von nicht denaturiertem Eiweiss in Blut und Lymphe nachweisen zu können. Auf Grund der vielen über diesen Gegenstand ausgeführten Untersuchungen dürfte man wohl auch behaupten können, dass zwar unter gewissen Umständen, wie bei Überschwemmung des Darmkanales mit Eiweiss, bei grösserer Permeabilität der

Resorption von unverdautem Eiweiss.

[1]) Zuntz u. v. Mering, Pflügers Arch. **32**; Neumeister, Verh. d. phys.-med. Gesellsch. zu Würzburg 1889 und Zeitschr. f. Biol. **27**; Friedenthal u. Lewandowsky, Arch. f. (Anat. u.) Physiol. 1899; Munk u. Lewandowsky ebenda 1899, Suppl.; Oppenheimer, Hofmeisters Beiträge **4**; Mendel u. Rockwood, Amer. Journ. of Physiol. **12**; Heilner, Zeitschr. f. Biol. **50** und Münch. med. Wochenschr. **49**; Cramer, Journ. of Physiol. **37**, mit Pringle ebenda; Rona u. Michaelis, Pflügers Arch. **123** u. **124**.

[2]) Brücke, Wien. Sitz.-Ber. **59**; Bauer u. Voit, Zeitschr. f. Biol. **5**; Eichhorst, Pflügers Arch. **4**; Czerny u. Latschenberger, Virchows Arch. **59**; Voit u. Friedländer, Zeitschr. f. Biol. **33**. Gegenteilige Beobachtungen findet man bei Fr. Keller, Beitr z. Frage d. Resorpt. im Dickdarm. Inaug.-Dissert. Breslau 1909.

[3]) Zeitschr. f. physiol. Chem. **39**.

Darmwand, wie bei neugeborenen und saugenden Tieren, und bei mangelhafter Denaturierung durch Magensaft ein Übertritt von nicht denaturiertem Eiweiss in die Blutgefässe geschehen kann, dass aber unter normalen Verhältnissen dies nicht, jedenfalls nicht in nennenswertem Grade der Fall ist. Als Regel geht unzweifelhaft der Resorption des Eiweisses eine Denaturierung desselben voran, und die nächste Frage ist also die, ob das Eiweiss überwiegend als Albumosen, bezw. Peptone oder als einfachere Atomkomplexe resorbiert wird.

Resorption von nicht denaturiertem Eiweiss.

Man ist, namentlich auf Grund älterer Untersuchungen von Ludwig und Schmidt-Mülheim wie auch von Munk und Rosenstein [1]), allgemein der Ansicht, dass die Produkte der Eiweissverdauung nicht durch die Lymphgefässe, sondern durch die Darmkapillaren in das Blut gelangen. Die Frage von der Resorption dieser Produkte betrifft also teils die Form, in welcher sie vom Darme aufgenommen werden, und teils die Form, in welcher sie in das Blut übergehen.

Resorptionswege.

In dem Vorigen wurde erwähnt, dass man im Darminhalte sowohl Albumosen (und Peptone), wie abiurete Produkte und Aminosäuren gefunden hat. Die letzteren kommen jedoch im Verhältnis zu den Albumosen (Peptonen) in geringer Menge vor. Dies kann bedeuten, dass Aminosäuren zwar reichlich gebildet aber auch rasch resorbiert werden; aber es kann ebensogut bedeuten, dass eine Bildung von Aminosäuren im Darminhalte nur in geringem Umfange stattfindet. Dass die Aminosäuren als solche resorbiert werden können, unterliegt selbstverständlich keinem Zweifel; eine andere Frage ist aber, ob auch die Albumosen (Peptone) als solche oder erst nach vorgängigem Abbau zu Aminosäuren resorbiert werden.

Resorption der Eiweissabbauprodukte.

Nolf und Honoré haben gefunden, was später auch von Zunz [2]) bestätigt wurde, dass die Albumosen (Peptone) rascher aus dem Darme als die abiureten Produkte verschwinden. Dies beweist nun allerdings nicht, dass die Albumosen als solche resorbiert werden, es spricht aber eher für als gegen eine solche Ansicht. Ein mehr direkter Beweis für eine Resorption nicht abgebauter Albumosen liegt darin, dass nach Nolf die Albumosen, wenn sie in grösserer Menge in den Darm eingeführt werden, in kleinen Mengen in das Blut übergehen. Ein anderer Beweis liegt darin, dass Borchardt [3]) nach Verfütterung von nicht übermässigen Mengen Elastin bei Hunden den Übergang einer Albumose, des Hemielastins, in das Blut hat nachweisen können. Endlich ist daran zu erinnern, dass nach Hofmeister [4]) die Magen- und die Darmwand die einzigen

Resorption von Albumosen.

[1]) Schmidt-Mülheim, Arch. f. (Anat. u.) Physiol. 1877; Munk u. Rosenstein, Virchows Arch. **123**.

[2]) P. Nolf u. Ch. Honoré, Arch. internat. de Physiol. 1905; Nolf, Journ. d. physiol. et pathol. gén. 1907; E. Zunz, Memoires, cour. etc. Acad. Roy. Med. Belg. **20**, Fasc. 1.

[3]) Bezüglich der Literatur über Albumosen im Blute vergl. man Kap. 6, Fussnoten 4 u. 5, S. 251 und 1, S. 252.

[4]) Zeitschr. f. physiol. Chem. **6** und Arch. f. exp. Path. u. Pharm. **19**, **20**, **22**.

Körperteile sind, in welchen Albumosen (Peptone) während der Verdauung konstant vorkommen.

Es sprechen also Gründe dafür, dass vom Darme sowohl Albumosen wie deren Abbauprodukte aufgenommen werden, und wenn dem so ist, muss man demnächst fragen, in welcher Form diese resorbierten Stoffe den Darm verlassen und in das Blut übergehen.

Zur Entscheidung dieser Frage hat man wiederholt das Blut auf einen Gehalt an Albumosen untersucht. Wie man aus dem Kapitel 6, S. 251 u. 252 ersieht, hat man hierbei sehr widersprechende Resultate erhalten; wenn man aber von solchen Ausnahmefällen absieht, wo auf einmal grössere Albumosemengen in den Darm eingeführt wurden, dürfte man wohl behaupten können, dass ein Vorkommen von Albumosen im Blute oder jedenfalls im Blutplasma unter physiologischen Verhältnissen nicht sicher bewiesen ist[1]). Nun kann man sagen, dass solche Untersuchungen wenig beweisen, indem infolge der grossen Blutmengen, welche in der Zeiteinheit durch den Darm passieren, die Albumosemengen so klein sein müssen, dass sie, auf die ganze Blutmasse verteilt, kaum nachweisbar sind. Es ist deshalb von Interesse, dass man auch bei Ausschaltung mehrerer Organe oder Organgruppen, so dass das Blut nur durch den Darmkanal, Herz, Lungen, Pankreas und Interkostalmuskeln zirkulierte (Kutscher und Seemann, K. v. Körösy)[2]) weder Aminosäuren noch Albumosen im Blute gefunden hat.

Abbauprodukte im Blute.

Man wird also zu der Annahme genötigt, dass die Albumosen und Aminosäuren in irgend einer Weise in der Darmwand umgewandelt werden. Eine solche Annahme, insoferne als sie die Albumosen betrifft, stimmt auch mit der Beobachtung von Hofmeister, dass die in der Schleimhaut während der Verdauung vorkommenden Albumosen bei Körpertemperatur in der ausgeschnittenen, anscheinend noch lebenden Schleimhaut nach einiger Zeit verschwinden. Sie stimmt auch gut mit einer alten Beobachtung von Ludwig und Salvioli[3]). Diese Forscher brachten in eine doppelt abgebundene, herausgeschnittene Dünndarmschlinge, welche mittelst Durchleitens von defibriniertem Blute am Leben erhalten wurde, eine Peptonlösung hinein und beobachteten dann in diesen, allerdings nicht ganz einwandsfreien Versuchen, dass das Pepton zwar aus der Darmschlinge verschwand, dass aber in dem durchgeleiteten Blute kein Pepton sich vorfand.

Aufsaugung der Albumosen und Peptone

Was wird nun aus den Aminosäuren in der Darmwand? Schon Kutscher und Seemann zeigten, dass die kristallinischen Spaltungsprodukte bereits in der Darmwand so umgewandelt werden, dass sie dem Nachweise sich entziehen. Man hat also hier zunächst an zwei Möglichkeiten zu denken. Die Amino-

Schicksal der Aminosäuren.

[1]) Bezüglich der Literatur über Albumosen im Blute vergl. man Kap. 6, Fussnote 4 u. 5, S. 251 und 1, S. 252.

[2]) Kutscher u. Seemann, Zeitschr. f. physiol. Chem. **34**; v. Körösy ebenda **57**.

[3]) Arch. f. (Anat. u.) Physiol. 1880 Supplbd. Vergl. auch Cathcart u. Leathes, Journ. of Physiol. **33**.

säuren werden entweder weiter abgebaut oder sie werden zu Synthesen (von Proteinen?) verwendet oder es werden diese zwei Möglichkeiten verwirklicht.

Es ist eine längst bekannte Tatsache, dass Hand in Hand mit der Verdauung und der Resorption eine vermehrte Stickstoffausscheidung im Harne geht. Die Menge des nach einmaliger Eiweisszufuhr mit dem Harne ausgeschiedenen Stickstoffes entsprach in den Beobachtungen von Asher und Haas[1]) 65% von dem eingenommenen Stickstoffe. Man kann nun kaum annehmen, dass diese Stickstoffausscheidung von einem gesteigerten Umsatz von Körpereiweiss herrührt, und es ist viel wahrscheinlicher, dass sie zersetztes Nahrungseiweiss repräsentiert. Da nun nach Nencki und Zaleski[2]) nach einer eiweissreichen Nahrung eine reichliche Ammoniakbildung in den Zellen des Verdauungsapparates stattfindet, muss man mit der Möglichkeit rechnen, dass ein bedeutender, vielleicht der allergrösste Teil der Aminosäuren unter Desamidierung in der Darmwand abgebaut wird. Der übrige Teil der Aminosäuren könnte zu der unten zu besprechenden Synthese verwendet werden. Eine solche teilweise Desamidierung der Verdauungsprodukte hat nun in der allerletzten Zeit auch Cohnheim[3]) in Resorptionsversuchen an Fischdärmen nachweisen können. Resorption und Stickstoffausscheidung.

Bezüglich der in die Darmschleimhaut aufgenommenen Albumosen, falls eine solche Aufnahme stattfindet, kann man natürlich in erster Linie einen weiteren Abbau derselben zu Aminosäuren in der Darmwand annehmen. Es gibt aber auch andere Möglichkeiten. Eine direkte Verwertung der Albumosen zu einer Eiweisssynthese im Darme ist wenig wahrscheinlich; dagegen wäre es aber möglich, dass die Albumosen behufs eines weiteren Abbaues oder weiterer Verwertung von den Leukozyten aufgenommen und abgeführt werden. Eine solche Annahme hat Hofmeister auch schon längst gemacht. Gegen dieselbe hat allerdings Heidenhain Einwände erhoben, indem er auf das Missverhältnis zwischen der Anzahl der Leukozyten und der grossen Menge der zu resorbierenden Peptone (Albumosen) die Aufmerksamkeit lenkte, aber zu jener Zeit war die tiefgehende Spaltung eines grossen Teiles des Eiweisses zu Aminosäuren nicht bekannt. In neuerer Zeit sind Pringle und Cramer[4]) wieder für die grosse Bedeutung der Leukozyten eingetreten, und für die Möglichkeit einer Aufnahme der Albumosen durch die letzteren spricht auch eine Beobachtung von Inagaki[5]), derzufolge die Albumosen, wie es scheint, von Zellsubstanz fixiert werden können. Schicksal der Albumosen.

Ob, und in dem Falle in welchem Umfange die Albumosen als solche resorbiert werden, wie auch welches ihr weiteres Schicksal darnach im Darme ist, kann man augenblicklich nicht ganz bestimmt sagen. Die jetzt moderne

[1]) Bioch. Zeitschr. **12**.

[2]) Arch. des scienc. biol. de St. Petersbourg **4**, Arch. f. exp. Path. u. Pharm. **37**; s. auch Salaskin, Zeitschr. f. physiol. Chem. **25**.

[3]) Zeitschr. f. physiol. Chem. **59**.

[4]) Hofmeister l. c.; Heidenhain, Pflügers Arch. **43**; H. Pringle u. W. Cramer, Journ. of Physiol. **37**.

[5]) Zeitschr. f. physiol. Chem. **50**.

Ansicht dürfte wohl indessen die sein, dass sie nicht als solche in das Blut übergehen, und dass sie teils im Darminhalte und teils in der Darmschleimhaut zu Aminosäuren abgebaut werden, aus welchen dann durch Synthese koagulables Eiweiss wieder aufgebaut wird. Zur Stütze der Ansicht von einer Eiweisssynthese aus Aminosäuren führt man auch eine Anzahl von Fütterungsversuchen mit tief oder vollständig abgebautem Eiweiss an. In solchen, von Loewi, Henderson und Dean, Henriques und Hansen und insbesondere von Abderhalden und Mitarbeitern[1]) an Hunden, Mäusen und Ratten ausgeführten Versuchen ist es gelungen, die Tiere längere Zeit mit Abbauprodukten des Eiweisses nebst stickstofffreien Nährstoffen und Salzen in Stickstoffgleichgewicht zu erhalten und sogar Stickstoffretention bei ihnen zu bewirken. Besonders wertvoll sind einige Versuche von Abderhalden und Rona und von Abderhalden mit Olinger, Messner und Windrath mit vollständig abgebautem Fleisch.

Eiweisssynthese aus Aminosäuren.

Diese Versuchsergebnisse betrachtet man allgemein als einen Beweis für die Fähigkeit des Tierkörpers durch Synthese Eiweiss aus Aminosäuren aufzubauen, und auf dem jetzigen Standpunkte unseres Wissens kann man wohl auch diese Versuche kaum anders deuten oder in einfacherer Weise erklären. Es ist allerdings wahr, dass eine Stickstoffretention nicht gleichbedeutend mit einer Neubildung von Eiweiss ist, und man darf nicht übersehen, dass Lüthje[2]) eine Stickstoffretention auch bei Verfütterung von nur einer Aminosäure und reichlich Kohlehydrat, also unter Verhältnissen, wo von einer Eiweisssynthese keine Rede sein konnte, beobachtet hat; aber diese Beobachtungen scheinen nicht die Beweiskraft einiger der oben erwähnten Versuche aufzuheben, und gegenwärtig dürfte man wohl, wie oben gesagt, diese Versuche nicht anders als wie Beweise für die Eiweisssynthese deuten können. Hiermit soll natürlich nichts über das Vorkommen oder den Umfang einer solchen Synthese unter normalen Verhältnissen ausgesagt sein.

Eiweisssynthese.

Wo findet nun diese Eiweisssynthese statt? Wenn es ganz sicher wäre, dass die Aminosäuren wirklich nicht in das Blut übergehen, so musste man ohne weiteres diese Synthese in die Darmwand verlegen. Sonst hätte man wohl in erster Linie an die Leber zu denken; aber dieses Organ scheint wenigstens keine bedeutungsvolle Rolle bei der Synthese zu spielen. Abderhaldrn und London[3]) stellten an einem Hunde mit einer Eckschen Fistel (vergl. S. 372) einen Fütterungsversuch mit abgebautem Eiweiss an und sie fanden, dass dieses Tier prinzipiell nicht anders als ein normales Tier sich verhielt, indem es 8 Tage nicht nur in Stickstoffgleichgewicht sich erhalten konnte, sondern auch Stickstoff retinierte. Die Leber übt also nach ihnen bei der Eiweisssynthese jeden-

Organ der Eiweisssynthese.

[1]) O. Loewi, Arch. f. exp. Path. u. Pharm. **48**; Henderson u. Dean, Amer. Journ. of Physiol. **9**; Abderhalden u. Rona, Zeitschr. f. physiol. Chem. **42**, **44**, **47** u. **52**; Henriques u. Hansen ebenda **43**, **49**; Henriques ebenda **54**; Abderhalden mit Olinger ebenda **57**, mit Messner u. Windrath ebenda **59**.

[2]) Pflügers Arch. **113**.

[3]) Zeitschr. f. physiol. Chem. **54**.

falls keine unersetzbare Funktion aus, und am nächsten liegt also die Annahme, dass die Eiweisssynthese schon im Darme stattfindet.

Welcher Art ist nun das durch Synthese neugebildete Eiweiss. Dies weiss man nicht. Nach ABDERHALDEN ist es jedoch wahrscheinlich Plasmaeiweiss, welches bekanntlich bei jeder Tierart, unabhängig von der Art des eingeführten Nahrungseiweisses, dasselbe bleibt, und aus welchem die Zellen des Körpers dann das von ihnen weiter zu verarbeitende Eiweissmaterial zu schöpfen hätten. Gegen diese Hypothese kann man allerdings Einwände erheben, aber sie ist aller Beachtung wert. Zugunsten derselben könnte man auch anführen, dass nach den Untersuchungen von E. FREUND und KÖRÖSY[1]) das von dem Darme kommende Blut während der Verdauung reicher an koagulablem Eiweiss als sonst ist, und ferner, dass dieses Eiweiss nach FREUND der Globulingruppe angehört. Dieses Globulin soll jedoch nach den Untersuchungen von FREUND und TOEPFER nicht identisch mit dem gewöhnlichen Serumglobulingemenge sein, sondern ein im Darme aus dem Nahrungseiweisse durch Synthese aufgebautes Pseudoglobulin darstellen, welches dem Abbau oder der weiteren Verarbeitung in der Leber und anderen Organen leichter zugänglich ist. Hier müssen also fortgesetzte Untersuchungen einsetzen, und dies um so mehr, als auch andere, wesentlich abweichende Untersuchungsresultate vorliegen. Wenn eine Neubildung von koagulablem Eiweiss aus Aminosäuren während der Verdauung stattfindet, hätte man einen relativ grösseren Gehalt an koagulablem Eiweiss in der Schleimhaut des verdauenden als in der des nicht verdauenden Darmes zu erwarten. Demgegenüber haben aber PRINGLE und CRAMER, allerdings nach einer Methode, welche einer Nachprüfung bedürftig ist, bei verdauenden Tieren (Katzen) das Blut und in noch höherem Grade die Darmschleimhaut und besonders die Lymphknoten des Darmes reicher an nicht koagulablem Eiweiss als bei hungernden Tieren gefunden, ein Verhalten, welches sie in Beziehung zu der Rolle der Leukozyten bei der Eiweissassimilation bringen. Die Frage von der Resorption des Eiweisses im Darme ist also in vielen Punkten unaufgeklärt.

Art des durch Synthese gebildeten Eiweisses.

Die Ausgiebigkeit der Eiweissresorption hängt wesentlich von der Art der eingeführten Nahrung ab, indem nämlich mit einigen Ausnahmen die Proteinsubstanzen aus animalischen Nahrungsmitteln vollständiger als aus den vegetabilischen resorbiert werden. Als Belege hierfür mögen folgende Beobachtungen angeführt werden. In seinen Versuchen über die Ausnutzung der Nahrungsmittel im Darmkanale des Menschen fand RUBNER bei ausschliesslicher animalischer Kost, bei Aufnahme von als Mittel 738—884 g gebratenem Fleisch oder 948 g Eier pro Tag, einen Stickstoffverlust mit den Exkrementen, der nur 2,5—2,8 p. c. von dem gesamten, eingeführten Sticktoff betrug. Bei aus-

Eiweiss-resorption.

[1]) v. KÖRÖSY, Zeitschr. f. physiol. Chem. **57**; FREUND, Zeitschr. f. exp. Path. u. Therap. **4**; G. TOEPFER u. FREUND u. TOEPFER ebenda **3**; PRINGLE u. CRAMER, Journ. of Physiol. **37**.

schliesslicher Milchnahrung war das Resultat etwas ungünstiger, indem nach Aufnahme von 4100 g Milch der Stickstoffverlust sogar auf 12 p. c. anstieg. Ganz anders liegen die Verhältnisse bei vegetabilischer Nahrung, indem in den Versuchen von Meyer, Rubner, Hultgren und Landergren bei Ernährungsversuchen mit verschiedenen Arten von Roggenbrot der Verlust an Stickstoff durch die Fäzes 22—48 p. c. betrug. Zu ähnlichen Ergebnissen haben auch die Versuche mit einigen anderen vegetabilischen Nahrungsmitteln wie auch die Untersuchungen von Schuster, T. Cramer, Meinert, Mori[1]) u. a. über die Ausnutzung der Nahrungsstoffe bei gemischter Kost geführt. Mit Ausnahme von Reis, Weizenbrot und einigen sehr fein zerteilten vegetabilischen Nahrungsmitteln zeigt es sich, wie oben gesagt, im allgemeinen, dass der Stickstoffverlust durch die Exkremente mit einem reichlicheren Gehalte der Nahrung an vegetabilischen Nahrungsmitteln steigt.

Ausgiebigkeit der Eiweissresorption.

Der Grund hierzu ist ein vielfacher. Der oft recht grosse Gehalt der vegetabilischen Nahrungsmittel an Zellulose erschwert die Resorption des Eiweisses. Der stärkere Reiz, den die vegetabilische Nahrung an sich und durch die bei den Gärungen im Darmkanale entstehenden organischen Säuren ausübt, regt eine stärkere peristaltische Bewegung an, durch welche der Darminhalt rascher als sonst durch den Darmkanal getrieben wird. Hierzu kommt noch, dass ein Teil der stickstoffhaltigen pflanzlichen Proteinsubstanzen unverdaulich zu sein scheint, und endlich wird durch die schwerverdaulichen vegetabilischen Nahrungsmittel eine grössere Menge von stickstoffhaltigen Verdauungssäften abgesondert.

Pflanzliche Nahrungsmittel.

Bei Besprechung der Funktion des Magens wurde hervorgehoben, dass nach Entfernung oder Ausschaltung dieses Organes eine hinreichend ausgiebige Verdauung und Resorption des Eiweisses noch bestehen kann. Es ist deshalb von Interesse, zu erfahren, wie die Verdauung und Resorption des Eiweisses nach der Ausrottung des zweiten und, wie man annimmt, wichtigsten eiweissverdauenden Organes, des Pankreas, sich verhält. In dieser Hinsicht liegen Beobachtungen an Tieren nach vollständiger oder partieller Exstirpation (Minkowski und Abelmann, Sandmeyer, V. Harley) wie nach Verödung der Drüse (Rosenberg) und auch an Menschen bei Verschluss des Ductus pancreaticus (Harley, Deucher) vor. In diesen verschiedenen Fällen hat man so verschiedene Zahlen für die Ausnutzung des Eiweisses — zwischen 80 p. c. bei angeblich vollständigem Ausschluss des Pankreassaftes beim Menschen (Deucher) und 18 p. c. nach Exstirpation der Drüse beim Hunde (Harley) gefunden — dass man hieraus keine klare Vorstellung von dem Umfange und der Bedeutung der Trypsinverdauung im Darme gewinnen kann. Dass bei vollständig gehinder-

Bedeutung des Pankreas für die Eiweissresorption.

[1]) Rubner, Zeitschr. f. Biol. **15**; Meyer ebenda **7**; Hultgren u. Landergren, Nord. med. Arch. **21**; Schuster bei Voit: Untersuch. d. Kost etc., S. 142; Cramer, Zeitschr. f. physiol. Chem. **6**; Meinert, Über Massenernährung, Berlin 1885; Kellner u. Mori, Zeitschr. f. Biol. **25**.

tem Zutritt des Pankreassaftes noch eine nur wenig herabgesetzte Eiweissresorption stattfinden kann, geht auch aus den Versuchen von Lombroso und Niemann[1]) hervor. Für das Verständnis, wie in diesen Fällen die Verdauung und Resorption so reichlich vonstatten gehen können, wäre es von Interesse zu wissen, inwieweit andere Verdauungssäfte vikariierend eintreten. In dieser Hinsicht haben Zunz und Mayer[2]) gefunden, dass beim Hunde (Fleischverdauung) Unterbindung der Pankreasgänge durch vermehrte Absonderung von Pepsin und anderen proteolytischen Enzymen wesentlich kompensiert wird, und dass in diesem Falle der Abbau des Eiweisses im Magen weiter als beim normalen Tiere geht.

Die Kohlehydrate werden hauptsächlich als Monosaccharide aufgesaugt. Die Glukose, Lävulose und Galaktose werden wohl als solche resorbiert. Die zwei Disaccharide, der Rohrzucker und die Maltose, erliegen dagegen in dem Darmkanale einer Inversion, durch welche Glukose und Lävulose gebildet werden. Der Milchzucker wird ebenfalls, wenigstens bei gewissen Tieren, zum Teil im Darme invertiert. Bei anderen erwachsenen Tieren wird er dagegen, wenn nicht durch Milchnahrung die (umstrittene) Laktasebildung angeregt wird, im Darme nicht oder nur in geringem Umfange invertiert (Voit und Lusk, Weinland, Portier, Röhmann, und Nagano) und er dürfte wohl folglich, insoferne als er nicht in Gärung übergeht oder, wie Röhmann und Nagano[3]) annehmen, in unbekannter Weise in der Darmschleimhaut umgewandelt wird, bei diesen Tieren als solcher zur Resorption gelangen. Eine Resorption von nicht invertierten Kohlehydraten ist nämlich nicht ausgeschlossen, und nach den Beobachtungen von Otto und v. Mering kann das Pfortaderblut nach einer kohlehydratreichen Mahlzeit neben Zucker auch dextrinähnliche Kohlehydrate enthalten. Nach G. Moscati[4]) soll sogar aus einer intravenös oder subkutan eingeführten homogenen Stärkelösung die Stärke von den Organen, namentlich von Milz, Leber und Lungen aufgenommen und verwertet werden, indem die Stärke nach ihm in Glykogen übergehen soll. Ein Teil der Kohlehydrate dürfte wohl übrigens regelmässig im Darme einer Gärung anheimfallen, durch welche Milchsäure und andere resorbierbare Stoffe gebildet werden.

Resorption der Kohlehydrate.

Resorption der Kohlehydrate.

Die verschiedenen Zuckerarten werden mit verschiedener Schnelligkeit resorbiert, die Resorption ist aber im allgemeinen eine sehr rasche. Diese Resorption ist in den oberen Abschnitten des Darmes eine raschere als in den

---

[1]) Abelmann, Über die Ausnützung der Nahrungsstoffe nach Pankreasexstirp. etc. Inaug.-Diss. Dorpart 1890, zit. nach Malys Jahresb. **20**; Sandmeyer, Zeitschr. f. Biol. **31**; Rosenberg, Pflügers Arch. **70**; Harley, Journ. of Path. and Bakter 1895; Deucher, Korresp. Blatt f. Schweiz. Ärzte **28**; Lombroso, Arch. f. exp. Path. u. Pharm. **60**; Niemann, Zeitschr. f. exp. Path. u. Therap. **5**.

[2]) Mem. l'Acad. roy. de méd. Belg. **18**.

[3]) Voit u. Lusk, Zeitschr. f. Biol. **28**; Röhmann u. Nagano, Pflügers Arch. **95**, wo man die übrige Literatur findet.

[4]) Otto, vergl. Malys Jahresb. **17**; v. Mering, Arch. f. (Anat. u.) Physiol. 1877; Moscati, Zeitschr. f. physiol. Chem. **50**.

unteren (Röhmann, Lannois und Lépine, Röhmann und Nagano)[1]). Man ist ferner darüber ziemlich einig, dass die einfachen Zucker rascher als die Disaccharide resorbiert werden, während über die Resorption der verschiedenen Disaccharide die Angaben etwas differieren (Hédon, Albertoni, Waymouth Reid, Röhmann und Nagano). Dass der Milchzucker langsamer als die zwei anderen Disaccharide resorbiert wird, scheint jedoch nicht zu bezweifeln sein. Nach den umfassenden Untersuchungen von Röhmann und Nagano wird Rohrzucker rascher als Maltose resorbiert. Nach Nagano[2]) werden die Pentosen langsamer als die Hexosen aufgesaugt.

Resorption der Zuckerarten.

Beim Einführen von Stärke, selbst in bedeutend grossen Mengen, in den Darmkanal geht kein Zucker in den Harn über, was wohl daher rührt, dass in diesem Falle die Resorption und die Assimilation der langsamen Verzuckerung gleichen Schritt halten. Werden dagegen auf einmal grössere Zuckermengen eingenommen, so findet leicht eine Zuckerausscheidung durch den Harn statt. Man bezeichnet diese Zuckerausscheidung als alimentäre Glykosurie, und in diesem Falle hält die Assimilation des Zuckers der Resorption desselben nicht gleichen Schritt.

Alimentäre Glykosurie.

Diejenige Zuckermenge, welche eben eine alimentäre Glykosurie hervorruft, bezeichnet nach Hofmeister[3]) die Assimilationsgrenze für denselben Zucker. Diese Grenze ist für verschiedene Zuckerarten eine verschiedene; sie wechselt aber für einen und denselben Zucker nicht nur bei verschiedenen Tieren, sondern auch für verschiedene Individuen derselben Art wie auch für dasselbe Individuum unter verschiedenen Umständen. Im allgemeinen dürfte man indessen, trotz der widersprechenden Angaben verschiedener Forscher, sagen können, dass bezüglich der gewöhnlichsten Zuckerarten, Glukose, Lävulose, Galaktose, Rohrzucker, Maltose und Milchzucker, die Assimilationsgrenze am höchsten für Glukose und Lävulose, etwas tiefer für Galaktose und am tiefsten für den Milchzucker liegt. Dass bei einem überreichen Gehalt an Zuckerarten in dem Darminhalte die Disaccharide die zur vollständigen Invertierung nötige Zeit nicht finden können, ist à priori anzunehmen und ist von Röhmann und Nagano direkt erwiesen worden. Dementsprechend kann es nicht auffallen, dass man in Fällen von alimentärer Glykosurie mehrmals auch Disaccharide im Harne gefunden hat[4]).

Assimilationsgrenze.

Bezüglich der Wege, auf welchen die Zuckerarten in den Blutstrom hinein-

---

[1]) Lannois et Lépine, Arch. de Physiol. (3) I; Röhmann, Pflügers Arch. **41**, vergl. sonst Fussnote 3, S. 505.

[2]) Bezüglich der Literatur über Resorption der Zuckerarten vergl. Fussnote 3, S. 505.

[3]) Arch. f. exp. Path. u. Pharm. **25** u. **26**.

[4]) Hinsichtlich der Literatur über den Übergang verschiedener Zuckerarten in den Harn kann auf den Aufsatz von C. Voit über die Glykogenbildung in Zeitschr. f. Biol., Bd. **28** und F. Voit, Fussnote 2, S. 370 verwiesen werden. Vergl. auch Blumenthal, Zur Lehre von der Assimilationsgrenze der Zuckerarten, Inaug.-Dissert. 1903, Strassburg und W. Brasch, Zeitschr. f. Biol. **50**.

gelangen, weiss man durch die Untersuchungen von Ludwig, v. Mering u. a., dass die Zuckerarten ebenso wie die wasserlöslichen Stoffe überhaupt gewöhnlichenfalls nicht in nennenswerter Menge in die Chylusgefässe übertreten, sondern zum allergrössten Teil von dem Blute in den Kapillaren der Villi aufgenommen werden und auf diesem Wege in die Blutmasse hineingelangen. Diese an Tieren gewonnene Erfahrung ist auch für den Menschen durch die Beobachtungen von J. Munk und Rosenstein[1]) bestätigt worden. Resorptionswege.

Der Grund, warum der Zucker wie andere gelöste Stoffe nicht in nennenswerter Menge in die Chylusgefässe übergeht, ist nach Heidenhain[2]) in den anatomischen Verhältnissen, in der Anordnung der Kapillaren dicht unter der Epithelschicht zu suchen. Gewöhnlichenfalls finden diese Kapillaren die zur Aufnahme des Wassers und der in ihm gelösten Stoffe nötige Zeit. Wenn aber auf einmal grössere Mengen von Flüssigkeit, z. B. von einer Zuckerlösung, in den Darm eingeführt werden, ist dies nicht mehr möglich und in diesem Falle geht auch ein Teil der gelösten Stoffe in die Chylusgefässe und den Ductus thoracicus über (Ginsberg und Röhmann)[3]). Zucker-Resorption.

Den Übergang von Zucker in den Harn, wenn auf einmal grössere Zuckermengen eingenommen werden und die Assimilationsgrenze überschritten wird, könnte man wohl am einfachsten durch die Annahme erklären, dass ein Teil des Zuckers mit Umgehung der Leber in den grossen Kreislauf gelangt, oder dass die Leber nicht Zeit hat, den Zucker zurückzuhalten und zu Glykogen zu verarbeiten. Nach den von de Filippi[4]) an Hunden mit Eckschen Fisteln gemachten Beobachtungen scheint es aber, als wäre die Rolle der Leber für solche Fälle etwas zu hoch geschätzt worden. Die in solcher Weise operierten Tiere konnten nämlich, ohne glykosurisch zu werden, unbegrenzt grosse Mengen Stärke aufnehmen. Die Assimilationsgrenze lag allerdings bei ihnen etwas tiefer, aber qualitativ verhielten sie sich wie normale Tiere und mit steigender Zuckerzufuhr konnten sie auch steigende Zuckermengen zurückhalten. Zuckerresorption und Eck'sche Fistel.

Die Einführung von grösseren Zuckermengen auf einmal in den Darmkanal kann auch leicht zu Störungen mit diarrhöischen Darmentleerungen führen. Wenn man aber die Kohlehydrate in der Form von Stärke einführt, so können sehr grosse Mengen davon ohne Störungen resorbiert werden, und die Aufsaugung kann eine sehr vollständige sein. So fand z. B. Rubner folgendes. Bei Aufnahme von 508—670 g Kohlehydraten, als Weizenbrot, pro Tag betrug der nicht resorbierte Anteil derselben nur 0,8—2,6 p. c. Für Erbsen, in einer Menge von 357—588 g verzehrt, war der Verlust 3,6—7 p. c. und für Kartoffeln (718 g) 7,6 p. c. Constantinidi fand bei Aufnahme von 367—380 g Kohlehydrat, hauptsächlich als Kartoffeln, einen Verlust an Kohlehydraten von Ausgiebigkeit der Resorption der Kohlehydrate.

[1]) v. Mering, Arch. f. (Anat. u.) Physiol. 1877; Munk u. Rosenstein, Virchows Arch. **123**.

[2]) Pflügers Arch. **43**, Suppl.

[3]) Ginsberg, Pflügers Arch. **44**; Röhmann ebenda **41**.

[4]) Zeitschr. f. Biol. **49** u. **50**.

nur 0,4—0,7 p. c. In den Versuchen von Rubner wie von Hultgren und Landergren[1]) mit Roggenbrot war die Ausnutzung der Kohlehydrate weniger vollständig, indem nämlich der Verlust in einigen Fällen sogar auf 10,4—10,9 p. c. stieg. Aus den bisherigen Erfahrungen folgt aber jedenfalls, dass der Mensch ohne Schwierigkeit mehr als 500 g Kohlehydrate pro Tag resorbieren kann.

Pankreas u. Resorption der Kohlehydrate.

Für die Verdauung und Resorption der Amylaceen betrachtet man allgemein das Pankreas als das wichtigste Organ, und es fragt sich also, wie die Resorption dieser Stoffe nach der Ausrottung des Pankreas sich verhält. Wie für die Resorption des Eiweisses, so haben auch die bisherigen Beobachtungen wechselnde Zahlen für die Resorption der Stärke ergeben. In einigen Fällen war die Resorption fast nicht, in anderen wiederum ziemlich beeinträchtigt, und bei pankreaslosen Hunden hat man sie sogar bis auf 50 p. c. der eingenommenen Stärkemenge herabgesetzt gefunden (Rosenberg, Cavazzani)[2]).

Resorption des Fettes.

Als die unvergleichlich wichtigste Form für die Resorption des Fettes betrachtete man früher allgemein die Emulsion. Eine solche findet man auch im Chylus nach Einführung nicht nur von Neutralfett sondern auch von Fettsäuren in den Darm. Die Fettsäuren sind indessen nicht als solche in dem emulgierten Chylusfette enthalten. Durch Untersuchungen von J. Munk, deren Richtigkeit später von anderen konstatiert wurde, ist es nämlich festgestellt worden, dass die Fettsäuren vor ihrem Übergange in den Chylus zum allergrössten Teil durch eine Synthese in Neutralfett übergeführt und als solche mit dem Chylusstrome dem Blute zugeführt werden. Diese Synthese soll schon in der Schleimhaut verlaufen (Moore u. a.)[3]).

Emulgierung und Resorption des Fettes.

Die Annahme, dass das Fett hauptsächlich als Emulsion resorbiert werde, war teils in dem reichlichen Vorkommen von emulgiertem Fette im Chylus nach Fettnahrung und teils darin begründet, dass man nach einer solchen Nahrung oft eine Fettemulsion im Darme findet. Da indessen im Darmkanale eine reichliche Spaltung von Neutralfett vorkommt, und da ferner die Fettsäuren nicht als solche, sondern erst nach einer Synthese mit Glyzerin zu Neutralfett als emulgiertes Fett im Chylus vorkommen, war man im Zweifel darüber, inwieweit das emulgierte Chylusfett von einer Aufnahme schon im Darme emulgierten Neutralfettes herrührte oder von einer nachfolgenden Emulgierung des synthetisch regenerierten Neutralfettes herzuleiten war. Ein solcher Zweifel war um so mehr berechtigt, als, wie Frank[4]) gezeigt hat, die Fettsäureäthylester zwar vom Darme aus reichlich aufgenommen werden, aber nicht als solche sondern als

---

[1]) Rubner, Zeitschr. f. Biol. **15** u. **19**; Constantinidi ebenda **23**; Hultgren u. Landergren, Nord. med. Arch. **21**.

[2]) Cavazzani, Zentralbl. f. Physiol. **7**. Siehe im übrigen Fussnote 1, S. 505. Vergl. auch Lombroso, Hofmeisters Beiträge **8**.

[3]) Munk, Virchows Arch. **80**; vergl. ferner v. Walther, Arch. f. (Anat. u.) Physiol. 1890; Minkowski, Arch. f. exp. Path. u. Pharm. **21**; Frank, Zeitschr. f. Biol. **36**; Moore vergl. Bioch. Zentralbl. **1**, S. 741; Frank u. Ritter, Zeitschr. f. Biol. **47**.

[4]) Zeitschr. f. Biol. **36**.

abgespaltene Fettsäuren, aus denen dann das neutrale, emulgierte Chylusfett regeneriert worden ist.

Die Annahme einer Resorption des Fettes als Emulsion stiess übrigens auch auf die Schwierigkeit, dass die mit Hilfe von Seifen zustande gebrachten Emulsionen in einer sauren Flüssigkeit nicht beständig sind, infolge wovon wohl auch eine solche Emulsion in dem Darminhalte, so lange er noch sauer ist, kaum vorkommen dürfte. Diese Schwierigkeit ist indessen nicht zu hoch zu schätzen, weil einerseits die Reaktion oft hauptsächlich von Kohlensäure und Bikarbonat bedingt ist und weil übrigens, wie schon KÜHNE fand und in letzter Zeit MOORE und KRUMBHOLZ[1]) gezeigt haben, die Eiweissstoffe eine konservierende Wirkung auf Fettemulsionen ausüben. Dauerhaftigkeit der Emulsionen.

Die Ansicht über die Fettresorption war also früher die, dass das Fett sowohl in wasserlöslicher Form als Seifen wie auch als emulgiertes Fett resorbiert wird, wobei man allgemein die letztgenannte Form als die wichtigste betrachtete. Diese Ansicht hat indessen in neuerer Zeit durch die Arbeiten von MOORE und ROCKWOOD und vor allem durch die umfassenden Arbeiten von PFLÜGER[2]) eine wesentliche Umgestaltung erfahren.

MOORE und ROCKWOOD haben die grosse Lösungsfähigkeit der Galle für Fettsäuren gezeigt, und in weiterer Verfolgung dieser Untersuchungen hat MOORE mit PARKER gefunden, dass die Galle die Löslichkeit der Seifen im Wasser erhöht und deren Gelatinieren verhindern kann, ein Umstand, dem sie eine noch grössere Bedeutung für die Resorption der Fette als der Löslichkeit der Fettsäuren in Galle zumessen. Für die Löslichkeit sowohl der letzteren wie der Seifen ist übrigens auch der Gehalt der Galle an Lezithin von Wichtigkeit. Nach den genannten Forschern soll nun die Resorption des Fettes aus dem Darme wesentlich durch die Lösungsfähigkeit der Galle für Seifen und freie Fettsäuren bedingt sein. Das Neutralfett wird gespalten und die freien Fettsäuren werden teils als solche von der Galle gelöst, teils werden sie an Alkali gebunden als Seifen resorbiert. Aus den Fettsäuren wird darauf Neutralfett regeneriert, und es wird hierbei das freigewordene Alkali der Seifen in den Darm zurück sezerniert und zu neuer Seifenbildung wieder disponibel gemacht. Bedeutung der Galle.

Die Bedeutung der Galle, der Seifen und des Alkalikarbonates für die Resorption des Fettes ist jedoch vor allem von PFLÜGER durch sehr eingehende Untersuchungen näher studiert worden. Er hat die Lösungsfähigkeit der genannten Stoffe — sowohl eines jeden für sich wie auch verschiedener Gemengen derselben — für die verschiedenen Fettsäuren quantitativ ermittelt und die Wirkungsweise der Galle näher studiert. Auf Grund seiner Untersuchungen ist er zu der Ansicht gelangt, dass überhaupt kein ungespaltenes Fett resorbiert Die Ansicht Pflügers.

[1]) KÜHNE, Lehrb. d. physiol. Chem. S. 122; MOORE u. KRUMBHOLZ, Journ. of Physiol. **22**.

[2]) Bezüglich der neueren Literatur über Fettresorption kann auf die Arbeiten von PFLÜGER in seinem Arch. Bd. **80**, **81**, **82**, **85**, **88**, **89** u. **90**, wo auch die Arbeiten anderer Forscher zitiert und besprochen worden sind, hingewiesen werden.

wird, dass alles Fett vor seiner Resorption erst in Glyzerin und Fettsäuren gespalten werden muss, und dass die Galle infolge ihrer Lösungsfähigkeit für Seifen und Fettsäuren für die Resorption sogar der grössten verzehrten Fettmengen ausreichend ist. Der Sinn der Emulsionsbildung ist nach dieser Ansicht der, dass hierdurch das Fett der Lipase oder den fettspaltenden Agenzien überhaupt die möglichst grösste Oberfläche darbietet.

Resorption im Darme.

Die Möglichkeit, dass alles Fett erst gespalten werden muss und dass also kein ungespaltenes Fett resorbiert wird, ist nach diesen Untersuchungen nicht in Abrede zu stellen. Wie aber die Verhältnisse im Darme sich gestalten, darüber ist es nach der Ansicht des Verfassers noch zu früh, ein bestimmtes Urteil auszusprechen, und die Entscheidung hierüber muss fortgesetzten Untersuchungen überlassen werden.

Resorptionswege des Fettes.

Die nächste Frage ist die, ob alles Fett oder die Hauptmasse desselben den Weg durch die Lymphgefässe und den Ductus thoracicus zum Blute einschlägt. Nach einigen Beobachtungen von Walther und Frank[1]) an Hunden könnte es den Anschein haben, als würde nur ein geringer Teil des Fettes (oder jedenfalls der verfütterten Fettsäuren) in die Chylusgefässe übergehen; aber diese Beobachtungen scheinen kaum auf die Resorption der Neutralfette oder auf die Resorption beim Menschen unter normalen Verhältnissen übertragbar zu sein. Munk und Rosenstein[2]) konnten nämlich bei ihren Untersuchungen an einem Mädchen mit Lymphfistel reichlich 60 p. c. von dem eingeführten Fette in dem Chylus wiederfinden, und von der ganzen Fettmenge im Chylus waren hierbei nur 4—5 p. c. als Seifen vorhanden. Selbst nach Verfütterung von einer fremden Fettsäure, der Erukasäure, fanden sie 37 p. c. der eingeführten Menge als Neutralfett in dem Chylus wieder. Nie findet man indessen alles eingeführte Fett im Chylus; es gibt immer einen nicht unbedeutenden Teil des resorbierten Fettes, dessen Schicksal man nicht hat verfolgen können.

Resorption verschiedener Fette.

Die Vollständigkeit, mit welcher das Fett resorbiert wird, hängt unter normalen Verhältnissen wesentlich von der Art des Fettes ab. In dieser Hinsicht weiss man, besonders durch die Untersuchungen von Munk und Arnschink[3]), dass die Fettarten mit höherem Schmelzpunkt, wie z. B. der Hammeltalg und besonders das Stearin, weniger vollständig als die leicht schmelzbaren Fette, wie Schweine- und Gänsefett, Olivenöl u. dergl. resorbiert werden. Auch auf die Geschwindigkeit der Resorption übt die Art des Fettes Einfluss aus, indem nämlich, wie Munk und Rosenstein fanden, das feste Hammelfett langsamer als das flüssige Lipanin aufgesaugt wurde. Die Ausgiebigkeit der Fettresorption im Darmkanale ist übrigens unter physiologischen Verhältnissen eine sehr bedeutende. Ein von Voit untersuchter Hund nahm von 350 g ver-

[1]) Walther, Arch. f. (Anat. u.) Physiol. 1890; Frank ebenda 1892.
[2]) Virchows Arch. **123.**
[3]) Munk, Virchows Arch. **80** u. **95**; Arnschink, Zeitschr. f. Biol. **26.**

zehrtem Fett (Butterschmalz) im Tag 346 g aus dem Darmkanale auf, und nach den Versuchen von RUBNER[1]) können im Darme des Menschen bis über 300 g Fett pro Tag zur Aufsaugung gelangen. Das Fett wird, wie die Versuche von RUBNER lehren, weit vollständiger resorbiert, wenn es frei in der Form von Butter oder Schmalz als wenn es als Speck, in den Zellen des Fettgewebes eingeschlossen, mit der Nahrung zugeführt wird.

Schon längst hat CLAUDE BERNARD bei Versuchen an Kaninchen, bei welchen Tieren der Ductus choledochus in den Dünndarm oberhalb des Pankreasganges einmündet, gefunden, dass nach fettreicher Nahrung die Chylusgefässe des Darmes oberhalb des Pankreasganges durchsichtig, unterhalb desselben aber milchig weiss sind und dass also die Galle allein ohne den Pankreassaft eine durch eine Emulsion erkennbare Resorption von Fett nicht bewirkt. DASTRE[2]) hat an Hunden den umgekehrten Versuch ausgeführt, indem er nämlich den Ductus choledochus unterband und eine Gallenfistel anlegte, durch welche die Galle in den Darm unterhalb der Mündung des pankreatischen Ganges einfliessen konnte. Da die Versuchstiere nach einer fettreichen Mahlzeit getötet wurden, waren die Chylusgefässe erst unterhalb der Einmündung der Gallenfistel milchig weiss. Hieraus zieht DASTRE den Schluss, dass für die Resorption des Fettes ein Zusammenwirken von Galle und Pankreassaft von Wichtigkeit sei, eine Annahme, welche mit vielen anderen Erfahrungen im besten Einklange ist.

Wirkung von Galle u. Pankreassaft auf die Emulgierung des Fettes.

Durch zahlreiche Beobachtungen von BIDDER und SCHMIDT, VOIT, RÖHMANN, Fr. MÜLLER, J. MUNK[3]) u. a. ist es sicher festgestellt worden, dass bei Ausschluss der Galle vom Darmkanale die Fettresorption dermassen herabgesetzt werden kann, dass nur $^1/_7$ bis etwa $^1/_2$ des bei Gallenzutritt resorbierten Fettquantums zur Resorption gelangt. Auch bei Ikterischen ist eine beträchtliche Herabsetzung der Fettresorption bei vollständigem Ausschluss der Galle sicher nachgewiesen worden. Wie unter normalen Verhältnissen, so werden auch bei Abwesenheit der Galle im Darme die leichter schmelzenden Anteile eines Fettgemenges vollständiger resorbiert als die schwerer schmelzenden. So fand J. MUNK bei Versuchen mit Schweineschmalz und Hammeltalg an Hunden, dass nach Ausschluss der Galle vom Darme die Resorption von hoch schmelzendem Talg fast um das Doppelte stärker Not leidet als die Aufnahme von Schmalz.

Galle und Fettresorption.

Durch die Untersuchungen von RÖHMANN und J. MUNK weiss man ferner, dass bei Abwesenheit von Galle die Relation zwischen Fettsäuren und Neutralfett derart verändert wird, dass etwa 80—90 p. c. des mit dem Kote unbenutzt ausgestossenen Fettes aus Fettsäuren bestehen, während unter normalen Verhältnissen in den Fäzes auf 1 Teil Neutralfett etwa 2—$2^1/_2$ Teile freie Fett-

[1]) VOIT, Zeitschr. f. Biol. **9**; RUBNER ebenda **15**.

[2]) Arch. de physiol. (5) **2**.

[3]) F. MÜLLER, Sitz.-Ber. d. phys.-med. Gesellsch. zu Würzburg 1885; J. MUNK, VIRCHOWS Arch. **122**; vergl. im übrigen die Fussnoten 4, S. 491 u. 1, S. 492.

säuren oder weniger kommen. Wie der relativ grössere Gehalt des Kotfettes an freien Fettsäuren nach Ausschluss der Galle vom Darme zustande kommt, lässt sich noch nicht mit Sicherheit sagen.

Dass die Galle von grosser Bedeutung für die Fettresorption ist, steht also jedenfalls fest. Ebenso sicher ist es aber, dass auch bei Abwesenheit von Galle recht bedeutende Fettmengen aus dem Darme resorbiert werden können. Wie steht es aber in dieser Hinsicht mit der Bedeutung des Pankreassaftes?

Es liegen hierüber recht zahlreiche Beobachtungen an Tieren (Abelmann und Minkowski, Sandmeyer, Harley, Rosenberg, Hédon und Ville) und auch an Menschen (von Fr. Müller und Deucher)[1]) vor. Gemeinsam für alle diese Beobachtungen ist eine nach der Exstirpation, bezw. Verödung der Drüse oder dem Ausschlusse des Saftes vom Darme eintretende, mehr oder weniger hochgradige Herabsetzung der Fettresorption. Über die Grösse dieser Herabsetzung gehen aber die Erfahrungen weit auseinander, indem man nämlich in einigen Fällen keine, in anderen dagegen eine noch recht bedeutende Fettresorption bei derselben Tierart (Hund) und sogar demselben Tiere beobachtet hat. Nach Minkowski und Abelmann sollen nach vollständiger Pankreasexstirpation die mit der Nahrung eingeführten Fette überhaupt nicht mehr resorbiert werden, und eine Ausnahme macht nur die Milch, von deren Fettgehalte stets ein mehr oder weniger grosser Teil, 28—53 p. c., zur Resorption gelangen soll. Andere Forscher sind indessen zu anderen Resultaten gelangt, und Harley hat Fälle beobachtet, wo bei Hunden von dem Milchfette nur 4 p. c. oder, bei möglichst vollständigem Ausschluss der Darmbakterien, überhaupt gar nichts resorbiert wurde. Die Verhältnisse können also in den verschiedenen Fällen recht verschiedenartig sich gestalten und auch bei verschiedenen Tierarten ist das Verhalten nicht dasselbe.

Pankreas und Fettresorption.

Es besteht jedoch, wie besonders Lombroso gezeigt hat, ein wesentlicher Unterschied zwischen den Wirkungen einer Exstirpation der Drüse und einem verhinderten Zuflusse des Sekretes zu dem Darme. In dem letzten Falle kann die Resorption, wie z. B. in den von Niemann mitgeteilten Versuchen, ohne wesentliche Störung fortgehen, während die Totalexstirpation der Drüse nach Lombroso[2]) die schwersten Störungen zur Folge hat. Lombroso ist auch der Ansicht, dass das Pankreas unabhängig von der äusseren Sekretion in irgend einer Weise (durch endokrine Stoffe?) die Nährstoffresorption und die Tätigkeit der Pankreasenzyme im Darme beeinflusst. Für die Beurteilung dieser Ansicht wäre es von dem allergrössten Interesse, zu wissen, wie der Ausschluss des Pankreassaftes vom Darme auf die anderen Faktoren der Verdauung, wie auf

Untersuchungen von Lombroso.

[1]) Müller, Unters. über den Ikterus, Zeitschr. f. klin. Med. **12**; Hédon u. Ville, Arch. de physiol. (5) **9**; Harley, Journ. of Physiol. **18**, Journ. of Pathol. and Bacter. 1895 und Proc. Roy. Soc. **61**, bezüglich der anderen Autoren vergl. man Fussnote 1, S. 505.

[2]) Lombroso, Vergl. Bioch. Zentralbl. **3**, S. 67 u. 566 u. **4**, S. 738, ferner Compt. rend. soc. biol. **57**, Hofmeisters Beiträge **8** u. **11**, Pflügers Arch. **112** und Arch. f. exp. Path. u. Pharm. **56** u. **60**; Niemann l. c.

die Absonderung der anderen Sekrete und ihre Wirksamkeit einwirkt. In dieser Hinsicht weiss man bisher gar zu wenig, die Arbeit von Zunz und Mayer (vgl. S. 505) spricht aber dafür, dass solche Rückwirkungen wohl vorkommen dürften. Unter solchen Umständen ist es noch nicht möglich, zu der Ansicht Lombrosos bestimmte Stellung zu nehmen.

Lombroso hat ferner gefunden, dass nach der Exstirpation des Pankreas die Hunde bisweilen mehr Fett ausscheiden als sie in der Nahrung erhielten, dass dieses ausgeschiedene Fett, welches von einer Fettabsonderung im Darmkanale herrührt, eine andere Zusammensetzung als das eingeführte Fett hat und dass auch in diesen Fällen eine Resorption von Fett stattfindet. Dass selbst bei gleichzeitiger Abwesenheit von sowohl Galle wie Pankreassaft die Tiere noch etwas Fett resorbieren können, haben auch die Untersuchungen von Hédon und Ville und Cunningham[1]) gelehrt. Fettresorption.

Der Grund, warum die Fettresorption bei Abwesenheit von Galle im Darme darniederliegt, dürfte wohl in dem oben über die Rolle der Galle bei der Fettresorption Gesagten zu suchen sein. Schwieriger ist es zu sagen, warum bei Abwesenheit von Pankreassaft ebenfalls die Fettresorption herabgesetzt ist. Am nächsten liegt allerdings die Annahme, dass die Spaltung des Neutralfettes hierbei weniger vollständig geschieht; aber dies scheint nicht der Fall zu sein, denn das nicht resorbierte Kotfett besteht bei Ausschluss (sowohl der Galle wie) des Pankreassaftes (Minkowski und Abelmann, Harley, Hédon und Ville, Deucher) zum allergrössten Teil aus freien Fettsäuren. Es muss also auch in diesen Fällen eine, durch die Magen- und Darmlipase, durch Mikroorganismen oder andere noch unbekannte Momente bewirkte ergiebige Fettspaltung stattgefunden haben. Man könnte ferner vielleicht die mangelhafte Fettresorption nach der Pankreasexstirpation durch den Wegfall eines bedeutenden Teiles des zur Seifenbildung erforderlichen Alkalis erklären wollen; da aber nach Sandmeyer bei pankreaslosen Hunden die Fettresorption durch Zugabe von fein zerhacktem Pankreas zu dem Fette wesentlich erhöht wird, scheint auch diese Erklärung nicht befriedigend zu sein. Die Ursache liegt vielleicht darin, dass nach Pankreasexstirpation die Spaltung des Fettes hauptsächlich durch Bakterien in solchen Abschnitten des Darmkanales geschieht, wo die Verhältnisse für eine Fettresorption nicht günstig sind. Wirkungsart der Galle und des Pankreassaftes bei der Fettresorption.

Mit dem Wasser werden auch die löslichen Salze resorbiert. Für die Resorption solcher Salze, welche, wie z. B. die Erdphosphate, bei alkalischer Reaktion in Wasser unlöslich sind, scheint das Eiweiss, welches nicht unerhebliche Mengen solcher Salze lösen kann, von grosser Bedeutung zu sein. Resorption der Salze.

Wie andere gelöste Stoffe können auch die löslichen Bestandteile der Verdauungssekrete und, wie der Übergang von Pepsin in den Harn zeigt, unter diesen auch die Enzyme resorbiert werden. Für eine Resorption von Gallenbestandteilen unter physiologischen Verhältnissen spricht nach der gewöhnlichen

[1]) Hédon u. Ville l. c.; Cunningham, Journ. of Physiol. **23**.

Ansicht das Vorkommen von Urobilin im Harne, während die Frage nach dem Vorkommen von sehr kleinen Spuren von Gallensäuren im normalen Harne etwas streitig ist. Besser scheint eine Resorption von Gallensäuren aus dem Darme durch andere Beobachtungen sichergestellt zu sein. So hat TAPPEINER[1]) Lösungen von gallensauren Salzen bekannter Konzentration in eine abgebundene Darmschlinge eingeführt und nach einiger Zeit den Inhalt untersucht. Er beobachtete hierbei, dass in dem Jejunum und dem Ileum, nicht aber in dem Duodenum, eine Resorption von Gallensäuren stattfindet, und er fand ferner, dass in dem Jejunum von den zwei Gallensäuren nur die Glykocholsäure resorbiert wird. Es ist ferner längst von SCHIFF die Ansicht ausgesprochen worden, dass die Galle einen intermediären Kreislauf derart durchmacht, dass sie aus dem Darme resorbiert, dann mit dem Blute der Leber zugeführt und endlich durch dieses Organ aus dem Blute eliminiert wird. Gegen diese Angabe sind zwar von einigen Seiten Einwände erhoben worden, aber ihre Richtigkeit scheint jedoch durch die Beobachtungen anderer, wie PREVOST und BINET und besonders STADELMANN und seiner Schüler[2]) bewiesen zu sein. Nach Einführung von fremder Galle in den Darm eines Tieres können auch die fremden Gallensäuren in der sezernierten Galle des Versuchstieres wieder erscheinen.

Resorption von Gallenbestandteilen.

Wie verhält sich die Resorption nach Entfernung grösserer Teile der verschiedenen Darmabschnitte? HARLEY[3]) hat an Hunden teils eine partielle und teils eine totale Exstirpation des Dickdarmes ausgeführt. Die vollständige Exstirpation hatte zur Folge eine bedeutende Vermehrung der Exkremente, hauptsächlich wegen der etwa fünffachen Vermehrung des Wassers. Fette und Kohlehydrate wurden ebenso vollständig wie normal resorbiert. Die Resorption der Eiweissstoffe war dagegen herabgesetzt, auf nur 84 p. c. gegenüber 93—98 p. c. bei normalen Hunden. In den Fäzes fanden sich nach der Exstirpation bisweilen kein Urobilin oder nur Spuren davon, während Gallenfarbstoff in reichlicher Menge vorhanden war.

Exstirpation des Dickdarmes.

ERLANGER und HEWLETT[4]) fanden, dass Hunde, denen 70—83 p. c. von der Gesamtlänge des Jejunums und Ileums entfernt worden waren, ebenso lange als andere Tiere am Leben erhalten werden konnten, wenn nur die Nahrung nicht zu reich an Fett war. Bei grossem Fettgehalt der Nahrung wurden bis zu 25 p. c. Fett gegenüber 4—5 p. c. bei normalen Tieren mit den Fäzes entleert. Unter denselben Umständen konnte auch die Stickstoffmenge in den Fäzes bis auf das Doppelte der normalen Menge sich vermehren.

Exstirpation des Dünndarmes.

Nach Ausschaltung des Blinddarmes beim Kaninchen konnten BERGMANN und HULTGREN[5]) keine bestimmte Einwirkung auf die Ausnutzung der Zellulose

[1]) Wien. Sitz.-Ber. **77.**

[2]) SCHIFF, PFLÜGERS Arch. **3**; PREVOST u. BINET, Compt. Rend. **106**; STADELMANN vergl. Fussnote 3, S. 389.

[3]) Proc. Roy. Soc. **64.**

[4]) Amer. Journ. of Physiol. **6.**

[5]) Skand. Arch. f. Physiol. **14.**

und ebensowenig eine verminderte Ausnutzbarkeit der übrigen Nahrungsbestandteile konstatieren. Zuntz und Ustjanzew[1]) fanden ebenfalls, dass die Entfernung des Blinddarmes keinen Einfluss auf die Ausnutzung des Stickstoffes hat; aber sonst kamen sie zu anderen Resultaten. Sie fanden nämlich, dass der Blinddarm der Nager von grosser Bedeutung für die Verdauung der Rohfaser und der Pentosane ist. Bei Fütterung mit Heu und Weizen fielen also beispielsweise nach Entfernung des Blinddarmes bei Kaninchen die Verdauungskoeffizienten für Rohfaser von 42,8 p. c. auf 23,4 bis 18,7 und für Pentosane von 50 p. c. auf 40 bis 28,7 p. c. Ausschaltung des Blinddarmes.

Die Frage nach den bei der Resorption im Darmkanale wirkenden Kräften ist noch nicht aufgeklärt worden. Dass man die Resorption bisher nicht nach den Gesetzen der Diffusion und Osmose allein hat befriedigend erklären können, wird wohl allgemein zugegeben, wenn auch die Ansichten sonst recht streitig sind. Unter solchen Umständen und da weder der Umfang noch der Plan dieses Buches ein näheres Eingehen auf die zahlreichen, hierher gehörenden Untersuchungen gestattet, muss bezüglich dieser Streitfragen auf grössere Werke[2]) und auf die Lehrbücher der Physiologie hingewiesen werden. Resorptionskräfte.

[1]) Verhandl. d. physiol. Gesellsch. zu Berlin. 1904—1905.

[2]) Man vergl. hierüber wie bezüglich der Literatur: Höber, Physikal. Chemie der Zelle. Leipzig 1902 und J. Munk, Ergebn. der Physiol. **1**, Abt. 1; Hamburger, Osmotischer Druck und Ionenlehre. Bd. **2**. Wiesbaden 1904.

Zehntes Kapitel.

Gewebe der Bindesubstanzgruppe.

I. Das Bindegewebe.

Bindegewebe.

Die Formelemente des typischen Bindegewebes sind Zellen verschiedener Art, von nicht näher erforschter Zusammensetzung, und leimgebende Fibrillen, welche wie die Zellen in einer Grund- oder Interzellularsubstanz eingebettet liegen. Die Fibrillen bestehen aus Kollagen. Die Grundsubstanz enthält hauptsächlich Mukoid (Tendomukoid) und daneben die in der Parenchymflüssigkeit vorkommenden Eiweissstoffe, Serumglobulin und Serumalbumin (Loebisch)[1])

Das Bindegewebe enthält auch oft aus Elastin bestehende Fasern oder Bildungen in wechselnder, bisweilen so vorherrschender Menge, dass das Bindegewebe fast in elastisches Gewebe übergeht. Endlich kommt auch eine dritte Art von Fasern, die retikulierten Fasern, welche nach Siegfried aus Retikulin bestehen, in dem retikulierten Gewebe vor.

Chemische Bestandteile.

Werden fein zerschnittene Sehnen mit kaltem Wasser oder Kochsalzlösung extrahiert, so werden die in der Nahrungsflüssigkeit gelösten Eiweissstoffe nebst ein wenig Mukoid herausgelöst. Extrahiert man dann den Rückstand mit halb gesättigtem Kalkwasser, so löst sich das Mukoid und kann mit überschüssiger Essigsäure aus dem filtrierten Auszuge gefällt werden. Der ausgelaugte Rückstand enthält die Bindegewebsfibrillen nebst Zellen und elastischer Substanz.

Sehnenmukoid.

Das sog. Sehnenmuzin ist kein echtes Muzin, sondern ein Mukoid, welches, wie zuerst von Levene und dann von Cutter und Gies gezeigt wurde, einen Teil des Schwefels als eine der Chondroitinschwefelsäure verwandte Säure enthält. Dieses Mukoid, welches nach Cutter und Gies wahrscheinlich ein Gemenge von mehren Glykoproteiden ist, hat nach den übereinstimmenden Analysen von Chittenden und Gies wie von Cutter und Gies einen Gehalt von

[1]) Zeitschr. f. physiol. Chem. **10**.

2,2—2,33 p. c. Schwefel. Die Menge des als Schwefelsäure abspaltbaren Schwefels fanden CUTTER und GIES[1]) gleich 1,33—1,62 p. c.

Die Bindegewebsfibrillen sind elastisch und quellen etwas im Wasser, stärker in verdünntem Alkali oder Essigsäure. Sie schrumpfen dagegen durch Einwirkung von einigen Metallsalzen (wie Ferrosulfat oder Quecksilberchlorid) und von Gerbsäure, welche Stoffe mit dem Kollagen unlösliche Verbindungen eingehen. Unter diesen Verbindungen, welche die Fäulnis des Kollagens verhindern, hat die Verbindung mit Gerbsäure grosse technische Verwendung zur Herstellung des Leders gefunden. Bezüglich des Kollagens, des Glutins, des Elastins und des Retikulins vergl. man Kap. 3 S. 114—119. Bindegewebe.

Die unter dem Namen Schleim- oder Gallertgewebe beschriebenen Gewebe sind mehr durch ihre physikalischen als durch ihre chemischen Eigenschaften charakterisiert und sie sind überhaupt wenig studiert. Soviel ist jedenfalls sicher, dass das Schleim- oder Gallertgewebe, wenigstens in gewissen Fällen, wie bei den Akalephen, kein Muzin enthält. Schleim- oder Gallertgewebe.

Das zur Untersuchung der chemischen Bestandteile des Gallertgewebes am leichtesten zugängliche Material ist der Nabelstrang. Das darin vorkommende Muzin ist schon oben S. 163 besprochen worden. In dem Glaskörper hat C. TH. MÖRNER[2]) ein Mukoid, welches 12,27 p. c. Stickstoff und 1,19 p. c. Schwefel enthält, gefunden.

Junges Bindegewebe ist reicher an Mukoid als älteres. Nach HALLIBURTON[3]) enthält die Haut von sehr jungen Kindern als Mittel 7,66 und die von Erwachsenen nur 3,85 p. m. Mukoid. Bei dem sogen. Myxödem, bei welchem eine Neubildung von Bindegewebe in der Haut stattfindet, nimmt auch der Gehalt an Mukoid zu. Myxödem.

Das Bindegewebe und ebenso das elastische Gewebe ist bei jungen Tieren reicher an Wasser und ärmer an festen Stoffen als bei erwachsenen Tieren. Dies ist aus den folgenden Analysen[4]) von der Achillessehne (BUERGER und GIES) und dem Ligamentum Nuchae (VANDEGRIFT und GIES) ersichtlich.

	Achillessehne		Ligament	
	Kalb	Ochs	Kalb	Ochs
Wasser	675,1 p. m.	628,7 p. m.	651,0 p. m.	575,7 p. m.
Feste Stoffe . . .	324,9	371,3	394,0	424,3
Organische Stoffe . .	318,4	366,6	342,4	419,6
Anorganische Stoffe .	6,1	4,7	6,6	4,7
Fett		10,4		11,2
Eiweiss		2,2		6,16
Mukoid		12,83		5,25
Elastin		16,33		316,70
Kollagen		315,88		72,30
Extraktivstoffe etc. .		8,96		7,99

Ligamente und Sehnen.

[1]) LEVENE, Zeitschr. f. physiol. Chem. **31** u. **39**; CUTTER u. GIES, Amer. Journ. of Physiol. **6**; CHITTENDEN u. GIES, MALYs Jahresb. **26**.

[2]) Zeitschr. f. physiol. Chem. **18**, S. 250.

[3]) Muzin in Myxoedema. Further Analyses. Kings College. Collect. Papers Nr. **1**. 1893.

[4]) BUERGER u. GIES, Amer. Journ. of Physiol. **6**; VANDEGRIFT u. GIES ebenda **5**.

Bezüglich der Mineralstoffe hatte H. Schulz gefunden, dass das Bindegewebe reich an Kieselsäure ist. Den höchsten Gehalt an Kieselsäure fand er im Glaskörper des Rindes, nämlich 0,5814 g in 1 kg Trockensubstanz. Beim Menschen fand er in Sehnen 0,0637 und in Faszien 0,1064 und in der Whartonschen Sulze 0,244 g auf 1 kg Trockensubstanz. Der Kieselsäuregehalt ist höher in der Jugend als im Alter; beim Menschen ist er am höchsten in dem embryonalen Bindegewebe des Nabelstranges. In dem letztgenannten fand Schulz ausserdem 0,403 g Fe_2O_3, 0,693 g MgO, 3,297 g CaO und 3,794 g P_2O_5 auf 1 kg Trockensubstanz. Die Angaben von Schulz über die Menge der Kieselsäure stimmen indessen nicht mit neueren Untersuchungen von Frauenberger[1]), welcher in der Whartonschen Sulze etwa nur $^1/_{20}$ der von Schulz angegebenen Kieselsäuremenge fand.

Mineralstoffe.

II. Das Knorpelgewebe.

Dieses Gewebe besteht aus Zellen und einer ursprünglich hyalinen Grundsubstanz, die jedoch derart verändert werden kann, dass in ihr ein Netzwerk von elastischen Fasern oder auch Bindegewebsfibrillen auftreten.

Die Zellen, welche Alkalien und Säuren gegenüber als sehr widerstandsfähig sich erweisen, sind nicht näher untersucht. Die Grundsubstanz sollte der älteren Anschauung gemäss aus einem, dem Kollagen analogen Stoff, dem Chondrigen, bestehen. Die Untersuchungen von Morochowetz u. a., besonders aber von C. Th. Mörner[2]), haben jedoch dargetan, dass die Grundsubstanz des Knorpels aus einem Gemenge von Kollagen mit anderen Stoffen besteht.

Zellen und Grundsubstanz.

Die Tracheal-, Thyreoideal-, Krikoideal- und Arytenoidealknorpel erwachsener Rinder enthalten nach Mörner in der Grundsubstanz vier Bestandteile, nämlich das Chondromukoid, die Chondroitinschwefelsäure, das Kollagen und das Albumoid.

Chondromukoid. Dieser Stoff hat nach C. Mörner die Zusammensetzung **C** 47,30, **H** 6,42, **N** 12,58, **S** 2,42, **O** 31,28 p. c. Der Schwefel ist zum Teil locker gebunden und kann durch Einwirkung von Alkali abgespalten werden, zum Teil scheidet er sich beim Sieden mit Salzsäure als Schwefelsäure ab. Von verdünnten Alkalien wird das Chondromukoid zersetzt und liefert dabei Alkalialbuminat, Peptonsubstanzen, Chondroitinschwefelsäure, Schwefelalkali und etwas Alkalisulfat. Beim Sieden mit Säuren liefert es Azidalbuminat, Peptonsubstanzen, Chondroitinschwefelsäure und, infolge der weiteren Zersetzung der letzteren, Schwefelsäure und eine reduzierende Substanz.

Zusammensetzung und Spaltungsprodukte.

---

[1]) Schulz, Pflügers Arch. **84** u. **89**; Frauenberger, Zeitschr. f. physiol. Chem. **57**.

[2]) Morochowetz, Verhandl. d. naturh.-med. Vereins zu Heidelberg **1**, Hft. 5; Mörner, Skand. Arch. f. Physiol. **1**.

Das Chondromukoid ist ein weisses, amorphes, sauer reagierendes Pulver, welches in Wasser unlöslich ist, nach Zusatz von wenig Alkali sich aber leicht löst. Diese Lösung wird von Essigsäure in grossem Überschuss und schon von kleinen Mengen Mineralsäure gefällt. Die Ausfällung kann von Neutralsalzen und von Chondroitinschwefelsäure verhindert werden. Die NaCl-haltige, mit HCl angesäuerte Lösung wird von Ferrozyankalium nicht gefällt. Fällungsmittel für das Chondromukoid sind dagegen: Alaun, Eisenchlorid, Bleizucker oder Bleiessig. Von Gerbsäure wird das Chondromukoid nicht gefällt, und das letztere kann sogar im Gegenteil die Ausfällung des Leimes durch Gerbsäure verhindern. Das Chondromukoid gibt die gewöhnlichen Farbenreaktionen der Eiweisskörper: mit Salpetersäure, Kupfersulfat und Alkali, dem Millonschen und dem Adamkiewiczschen Reagenze. Eigenschaften des Chondromukoides.

Chondroitinschwefelsäure, Chondroitsäure. Diese Säure, welche in reinem Zustande aus dem Knorpel zuerst von C. Mörner dargestellt und von ihm als eine Ätherschwefelsäure erkannt wurde, kommt nach ihm, ausser in allen Arten von Knorpel, in der Tunica intima Aortae und spurenweise in der Knochensubstanz vor. K. Mörner[1]) hat sie in der Rinderniere und auch regelmässig im Menschenharne gefunden. Ihr von mehreren Seiten behauptetes, aber von Hanssen geleugnetes Vorkommen in dem Amyloid ist schon im Kap. 3, S. 166, erwähnt worden. Die von Levene[2]) aus Sehnenmukoid gewonnene Glukothionsäure, welche die Orzinreaktion der Glukuronsäure gibt und bei Destillation mit Salzsäure Furfurol liefert, dürfte wohl, ebenso wie die anderen sog. Glukothionsäuren, in mehr oder weniger naher Beziehung zu der Chondroitinschwefelsäure stehen. Chondroitinschwefelsäure.

Die Chondroitinschwefelsäure hat nach Schmiedeberg[3]) die Formel $C_{18}H_{27}NSO_{17}$. Als nächste Spaltungsprodukte liefert sie nach ihm Schwefelsäure und eine stickstoffhaltige Substanz, das Chondroitin, nach folgender Gleichung: $C_{18}H_{27}NSO_{17} + H_2O = H_2SO_4 + C_{18}H_{27}NO_{14}$. Aus dem Chondroitin, welches dem arabischen Gummi ähnelt und eine einbasische Säure ist, entstehen bei der Zerlegung mit verdünnten Mineralsäuren als Spaltungsprodukte Essigsäure und eine neue stickstoffhaltige Substanz, das Chondrosin, nach der Gleichung $C_{18}H_{27}NO_{14} + 3H_2O = 3C_2H_4O_2 + C_{12}H_{21}NO_{11}$. Das Chondrosin, welches ebenfalls eine gummiähnliche, in Wasser lösliche, einbasische Säure ist, reduziert Kupferoxyd in alkalischer Lösung etwas stärker als Glukose, ist dextogyr und repräsentiert die von früheren Forschern in unreinem Zustande beim Sieden des Knorpels mit einer Säure erhaltene reduzierende Substanz. Die bei der Zerlegung des Chondrosins mit Barythydrat entstehenden Produkte machten es nach Schmiedeberg wahrscheinlich, dass das Chondrosin die Atom- Chondroitinschwefelsäure.

[1]) C. Mörner l. c. und Zeitschr. f. physiol. Chem. **20** u. **23**; K. Mörner, Skand. Arch. f. Physiol. **6**.

[2]) Levene, Zeitschr. f. physiol. Chem. **39**.

[3]) Arch. f. exp. Path. u. Pharm. **28**.

gruppen der Glukuronsäure und des Glukosamins enthält. Die Richtigkeit dieser Angaben haben Orgler und Neuberg bestritten, indem nach ihnen das Chondrosin weder die Orzinprobe gibt noch Furfurol liefert. Bei der Spaltung mit Baryt erhielten sie, ausser einem nicht näher studierten Kohlehydratkomplex, eine Oxyaminosäure von der Formel $C_6H_{13}O_6N$, eine Hexosaminsäure oder Tetraoxyaminokapronsäure. Dem gegenüber hat aber S. Fränkel[1]) gefunden, dass das Chondrosin sowohl die Orzin- wie die Phlorogluzinprobe mit Salzsäure gibt, und er konnte eine diese Reaktionen gebende, reduzierende Säure darstellen, welche die Formel $C_6H_{11}NO_6$ hatte und als Aminoglukuronsäure bezeichnet wurde.

Spaltungsprodukte.

Die Chondroitinschwefelsäure stellt ein weisses, amorphes Pulver dar, welches sehr leicht in Wasser zu einer sauren, bei genügender Konzentration klebrigen, einer Gummilösung ähnlichen Flüssigkeit sich löst. Fast sämtliche Salze sind in Wasssr löslich. Die neutralisierte Lösung wird von Zinnchlorür, basischem Bleiazetat, neutralem Eisenchlorid und von Alkohol, bei Gegenwart von wenig Neutralsalz, gefällt. Dagegen wird die Lösung nicht von Essigsäure, Gerbsäure, Blutlaugensalz und Säure, Bleizucker, Quecksilberchlorid oder Silbernitrat gefällt. In Lösungen von Leim oder Eiweiss rufen angesäuerte Lösungen von den Alkalisalzen der Chondroitinschwefelsäure Niederschläge hervor.

Eigenschaften.

Zur Reindarstellung des Chondromukoids und seiner Trennung von Chondroitinschwefelsäure hat C. Mörner ein ziemlich umständliches Verfahren ausgearbeitet, bezüglich welches auf seine Originalarbeit hingewiesen wird.

Die Chondroitinschwefelsäure, die präformierte Säure ebenso wie die, welche durch Zersetzung des Chondromukoids entsteht, erhält man nach C. Mörner durch Auslaugen des Knorpels mit Kalilauge von 5 p. c. Aus der Lösung entfernt man das durch Zersetzung des Chondromukoids entstandene Alkalialbuminat durch Neutralisation, fällt dann das Pepton mit Gerbsäure, entfernt den Überschuss der letzteren durch Bleizucker und entbleit dann das Filtrat mit Schwefelwasserstoff. Behufs der weiteren Reinigung fällt man die Säure mit Alkohol, löst den Niederschlag in Wasser, dialysiert diese Lösung energisch, fällt dann wieder mit Alkohol, wiederholt das Lösen in Wasser und Ausfällen mit Alkohol noch einige Male und behandelt zuletzt die Säure mit Alkohol-Äther.

Darstellung der Chondroitinschwefelsäure.

Schmiedeberg stellt die Säure aus dem Knorpel der Nasenscheidewand des Schweines nach folgendem Prinzipe dar. Der fein zerteilte Knorpel wird erst der künstlichen Pepsinverdauung unterworfen und darauf wird der mit Wasser sorgfältig ausgewaschene, ungelöste Rückstand mit Salzsäure von 2—3 p. c. behandelt. Die salzsäurehaltige, trübe Flüssigkeit wird mit Alkohol (etwa 1/4 Vol.) gefällt und das klare Filtrat mit reichlichen Mengen absoluten Alkohols und etwas Äther versetzt. Der hierbei entstehende, erst mit Alkohol behandelte und dann mit Wasser genau ausgewaschene Niederschlag, welcher hauptsächlich eine Verbindung oder ein Gemenge von Chondroitinschwefelsäure und Leimpepton („Peptochondrin") enthält, wird nun in alkalihaltigem Wasser gelöst. Aus dieser alkalischen Lösung kann man die basische Alkaliverbindung durch Alkoholzusatz

Darstellung.

[1]) Orgler u. Neuberg, Zeitschr. f. physiol. Chem. **37**; Fränkel, Annal. d. Chem. u. Pharm. **351**.

ausscheiden (wobei das Leimpeptonalkali gelöst bleibt) und durch wiederholtes Auflösen in alkalihaltigem Wasser und Ausfällen mit Alkohol reinigen. Um ganz chondroitinfreie Präparate zu erhalten, stellt man jedoch vorteilhafter aus der alkalischen Lösung die Kalium-Kupferverbindung der Säure dar durch abwechselnden Zusatz von Kupferazetat und Kali und Ausfällung mit Alkohol. Bezüglich der näheren Details muss auf die Originalabhandlung verwiesen werden. Dasselbe gilt bezüglich der Methode von Oddi.

Kollagen des Knorpels.

Das Kollagen des Knorpels gibt nach C. Mörner einen Leim, welcher nur 16,4 p. c. N enthält und welcher wohl kaum mit dem gewöhnlichen Glutin identisch sein dürfte.

Chondrinballen.

In den obengenannten Knorpeln erwachsener Tiere finden sich die Chondroitinschwefelsäure und das Chondromukoid, vielleicht auch das Kollagen, um die Zellen herum gelagert als rundliche Ballen oder Klümpchen, welche die Zellen umschliessen. Diese Ballen (Chondrinballen Mörners), welche von Methylviolett blau gefärbt werden, liegen ihrerseits in den Maschen eines Balkenwerkes, welches aus Albumoid besteht und von Tropäolin gefärbt wird.

Albumoid.

Das Albumoid ist eine stickstoffhaltige Substanz, welche lose gebundenen Schwefel enthält. Das Albumoid ist schwer löslich in Säuren und Alkalien und ist in vieler Hinsicht dem Keratin ähnlich, von dem es indessen durch Löslichkeit in Magensaft sich unterscheidet. In anderer Hinsicht wiederum ähnelt es mehr dem Elastin, unterscheidet sich aber von diesem durch den Gehalt an Schwefel. Das Albumoid gibt die Farbenreaktionen des Eiweisses.

Darstellung des Knorpelleimes u. des Albumoids.

Zur Darstellung des Knorpelleimes und des Albumoids kann man auf folgende Weise verfahren (Mörner). Man entfernt zuerst das Chondromukoid und die Chondroitinschwefelsäure durch Extraktion mit schwacher Kalilauge (0,2—0,5 p. c.), wäscht aus den Knorpelresten das Alkali mit Wasser weg und kocht dann mit Wasser im Papins Digestor. Das Kollagen geht dabei als Leim in Lösung, während das Albumoid ungelöst (von Knorpelzellen jedoch verunreinigt) zurückbleibt. Der Leim kann durch Ausfällung mit Natriumsulfat — bis zur Sättigung in die schwach angesäuerte Lösung eingetragen — Auflösung des Niederschlages in Wasser, energische Dialyse und Ausfällung mit Alkohol gereinigt werden.

In dem jungen Knorpel findet sich nach Mörner kein Albumoid, sondern nur die drei erstgenannten Bestandteile. Trotzdem enthält der junge Knorpel etwa dieselbe Menge von Stickstoff und Mineralstoffen wie der ältere. Der Knorpel einer Roche (Raja batis. Lin.), welcher von Lönnberg[1]) untersucht wurde, enthielt kein Albumoid, nur wenig Chondromukoid aber viel Chondroitinschwefelsäure und Kollagen.

Glykogen.

Nach Pflüger und Händel[2]) kommt Glykogen in sehr geringer Menge in allen Stützsubstanzen, verhältnismässig am reichlichsten im Knorpel vor. Sehnen, Nackenband und Knorpel vom Rinde enthielten bezw. 0,06, 0,07 und 2,17 p. m. Glykogen (Händel).

[1]) Vergl. Malys Jahresb. **19**, S. 325.

[2]) Pflüger in seinem Arch. **92**; Händel ebenda.

In frischem Rippenknorpel vom Menschen fand Hoppe-Seyler 676,7 p. m. Wasser, 301,3 p. m. organische und 22 p. m. anorganische, im Kniegelenkknorpel dagegen 735,9 p. m. Wasser, 248,7 p. m. organische und 15,4 p. m. anorganische Substanz. Im Kehlkopfknorpel vom Rind fand Pickardt 402—574 p. m. Wasser und 72,86 p. m. Asche, darunter kein Eisen. Die Asche des Knorpels enthält bedeutende Mengen (sogar 800 p. m.) Alkalisulfat, welches indessen nicht als präformiert anzusehen ist, sondern wenigstens zum allergrössten Teil aus der Chondroitinschwefelsäure und dem Chondromukoid beim Einäschern entstanden ist. Die Analysen der Knorpelasche können infolge hiervon keine richtige Vorstellung von dem Gehalte des Knorpels an Mineralstoffen liefern. Der Knorpel ist jedoch das an Natrium reichste Gewebe des Körpers, und nach Bunge[1]) ist der Gehalt an Na und Cl grösser bei jüngeren als bei älteren Tieren. In 1000 Teilen, bei 120° C getrockneten Knorpels fand Bunge bei Selachiern 91,26, beim Rindsembryo 33,98, beim 14 Tage alten Kalb 32,45 und beim zehn Wochen alten 26,4 Na_2O.

Zusammensetzung des Knorpels.

Ochronose nennt man eine braune bis schwarze Färbung der Knorpel, die bisweilen vorkommt und die man auch in mehreren Fällen von Alkaptonurie (vergl. Kap. 15) beobachtet hat. Die Natur des melaninartigen Farbstoffes ist unbekannt.

Ochronose

Die **Kornea.** Das Kornealgewebe, welches von mehreren Forschern in chemischer Hinsicht als dem Knorpel verwandt angesehen worden ist, enthält Spuren von Eiweiss und, als Hauptbestandteil, ein Kollagen, welches nach C. Mörner[2]) 16,95 p. c. **N** enthält. Daneben kommt nach Mörner auch ein Mukoid von der Zusammensetzung **C** 50,16, **H** 6,97, **N** 12,79 und **S** 2,07 p. c. vor. Beim Sieden mit einer verdünnten Mineralsäure wird aus diesem Mukoid eine reduzierende Substanz erhalten. Die von anderen Forschern in der Kornea gefundenen Globuline rühren nach Mörner nicht von der Grundsubstanz, sondern von der Epithelialschicht her. Die Descemetsche Haut besteht nach Mörner aus einem Membranin (vergl. Kap. 3, S. 165), welches 14,77 p. c. **N** und 0,90 p. c. **S** enthält.

Kornea

In der Kornea des Ochsen fand His[3]) 758,3 p. m. Wasser, 203,8 p. m. leimgebende Substanz, 28,4 p. m. andere organische Substanz nebst 8,4 p. m. löslichen und 1,1 p. m. unlöslichen Salzen.

III. Das Knochengewebe.

Das eigentliche Knochengewebe, wenn es von anderen in den Knochen vorkommenden Bildungen, wie Knochenmark, Nerven und Blutgefässen frei ist, besteht aus Zellen und Grundsubstanz.

Knochengewebe.

[1]) Hoppe-Seyler, zit. nach Kühnes Lehrb. d. physiol. Chem., S. 387; Pickardt, Zentralbl. f. Physiol. **6**, S. 735; Bunge, Zeitschr. f. physiol. Chem. **28**.

[2]) Ebenda **18**.

[3]) Zit. nach Gamgee: Physiol. Chem. 1880, S. 451.

Die Zellen sind hinsichtlich ihrer chemischen Zusammensetzung nicht näher untersucht. Beim Sieden mit Wasser liefern sie keinen Leim. Sie enthalten kein Keratin, welches überhaupt in der Knochensubstanz nicht vorkommen soll (Herbert Smith)[1]).

Hauptbestandteile.

Die Grundsubstanz des Knochengewebes enthält zwei Hauptbestandteile, nämlich die organische Substanz und die in ihr eingelagerten oder mit ihr verbundenen Kalksalze, die sog. Knochenerde. Behandelt man Knochen bei Zimmertemperatur mit verdünnter Salzsäure, so werden die Kalksalze herausgelöst und die organische Substanz bleibt als eine elastische Masse von der Form der Knochen zurück.

Organische Grundsubstanz.

Die organische Grundsubstanz besteht zum allergrössten Teil aus Ossein, welches man allgemein als mit dem Kollagen des Bindegewebes identisch betrachtet. Sie enthält aber ausserdem, wie Hawk und Gies[2]) nachgewiesen haben, Mukoid und Albumoid. Nach Entfernung der Kalksalze mit Salzsäure von 2—5 p. m. konnten diese Forscher mit halbgesättigtem Kalkwasser das Mukoid ausziehen und mit Salzsäure von 2 p. m. ausfällen. Nach Entfernung des Osseomukoids und Kollagens (durch Sieden mit Wasser) erhielten sie als ungelösten Rückstand das Albumoid.

Osseomukoid.

Das Osseomukoid liefert beim Sieden mit Salzsäure reduzierende Substanz und Schwefelsäure; es traten 1,11 p. c. Schwefel in dieser Form aus. Das Osseomukoid steht dem Chondro- und dem Tendomukoid nahe, auch bezüglich der elementären Zusammensetzung, wie aus der folgenden Zusammenstellung hervorgeht.

	C	H	N	S	O	
Osseomukoid . .	47,43	6,63	12,22	2,32	31,40	(Hawk u. Gies)
Chondromukoid .	47,30	6,42	12,58	2,42	31,28	(C. Mörner)
Tendomukoid . .	48,76	6,53	11,75	2,33	30,60	(Chittenden u. Gies)
Korneamukoid . .	50,16	6,97	12,79	2,07	28,01	(C. Mörner)

Osseoalbumoid.

Das Osseoalbumoid ist unlöslich in Salzsäure von 2 p. m. und in Na_2CO_3 von 5 p. m., löst sich aber unter Albuminatbildung in Kalilauge von 10 p. c. Die Zusammensetzung des Chondro- und Osseoalbumoids geht aus der folgenden Zusammenstellung hervor.

	C	H	N	S	O	
Osseoalbumoid . .	50,16	7,03	16,17	1,18	25,46	Hawk u. Gies.
Chondroalbumoid .	50,46	7,05	14,95	1,86	25,68	

Knochenerde.

Der anorganische Bestandteil des Knochengewebes, die sog. Knochenerde, welche nach dem vollständigen Verbrennen der organischen Substanz als eine weisse, spröde Masse zurückbleibt, besteht überwiegend aus Kalzium und Phosphorsäure, enthält aber auch Kohlensäure nebst untergeordneten Mengen Magnesium, Chlor und Fluor. Das Eisen, welches man in der Knochenasche gefunden hat, gehört, wie es scheint, nicht der eigentlichen Knochensubstanz, sondern der Ernährungsflüssigkeit oder den übrigen Bestandteilen der Knochen

[1]) Zeitschr. f. Biol. **19**.

[2]) Amer. Journ. of Physiol. **5** u. **7**.

an. Das in Spuren vorkommende Sulfat rührt von der Chondroitinschwefelsäure her (Mörner)[1]). Nach Gabriel sind Kalium und Natrium wesentliche Bestandteile der Knochenerde, eine Angabe, die von Aron[2]) bestätigt worden ist.

Mineralstoffe der Knochen.

Bezüglich der Art und Weise, wie die Mineralstoffe des Knochengewebes aneinander gebunden sind, gehen die Ansichten weit auseinander. Das Chlor soll in apatitähnlicher Bindung vorkommen ($CaCl_2$, $3\,Ca_3P_2O_8$). Sieht man von dem Magnesium, dem Chlor und dem nach Gabriel nur spurenweise vorkommenden Fluor ab, so kann man sich denken, dass die übrigen Mineralstoffe die Verbindung $3\,(Ca_3P_2O_8)CaCO_3$ darstellen. Nach Gabriel findet die Zusammensetzung der Knochen- und Zahnasche ihren einfachsten Ausdruck in der Formel $(Ca_3(PO_4)_2 + Ca_5HP_3O_{13} + aqu)$, in welcher 2—3 p. c. Kalk durch Magnesia, Kali und Natron und 4—6 p. c. Phosphorsäure durch Kohlensäure, Chlor und Fluor vertreten sind.

Analysen der Knochenerde haben gelehrt, dass die Mineralbestandteile in einem ziemlich konstanten Mengenverhältnis, welches auch bei verschiedenen Tieren ziemlich dasselbe ist, zueinander stehen. Als Beispiele von der Zusammensetzung der Knochenerde werden hier folgende Analysen von Zalesky[3]) angeführt. 1000 Teile Knochenerde enthielten:

Zusammensetzung der Knochenerde.

	Menschen	Ochsen	Schildkröten	Meerschweinchen
Kalziumphosphat $Ca_3P_2O_8$	838,9	860,9	859,8	873,8
Magnesiumphosphat $Mg_3P_2O_8$	10,4	10,2	13,6	10,5
Kalzium, an CO_2, Fl und Cl gebunden	76,5	73,6	63,2	70,3
CO_2	57,3	62,0	52,7	—
Chlor	1,8	2,0	—	1,3
Fluor[4])	2,3	3,0	2,0	—

Bei dem Veraschen entweicht jedoch stets etwas CO_2, so dass die Knochenasche nicht die gesamte CO_2 der Knochensubstanz enthält.

Ad. Carnot[5]) fand für die Asche der Knochen von Mensch, Ochs und Elefant folgende Zusammensetzung:

Zusammensetzung.

	Mensch		Ochs	Elefant
	Femur (Körper)	Femur (Kopf)	Femur	Femur
Kalziumphosphat	874,5	878,7	857,2	900,3
Magnesiumphosphat	15,7	17,5	15,3	19,6
Kalziumfluorid	3,5	3,7	4,5	4,7
Kalziumchlorid	2,3	3,0	3,0	2,0
Kalziumkarbonat	101,8	92,3	119,6	72,7
Eisenoxyd	1,0	1,3	1,3	1,5

Die Menge der organischen Substanz der Knochen, als Gewichtsverlust beim Glühen berechnet, schwankt etwa zwischen 300—520 p. m. Diese Schwankungen erklären sich teils aus der Schwierigkeit, die Knochensubstanz durch Trocknen ganz wasserfrei zu erhalten, und teils durch den sehr wechseln-

[1]) Zeitschr. f. physiol. Chem. **23**.

[2]) Gabriel ebenda **18**, wo auch die einschlägige Literatur sich findet. Aron, Pflügers Arch. **106**.

[3]) Hoppe-Seyler, Med. chem. Unters. S. 19.

[4]) Die Angaben über den Fluorgehalt sind strittig, vergl. Harms, Zeitschr. f. Biol. **38**; Jodblauer ebenda **41**.

[5]) Compt. Rend. **114**.

den Gehalt verschiedener Knochen an Blutgefässen, Nerven, Marksubstanz u. dgl. Von einem wechselnden Gehalte an diesen Bildungen hängt wahrscheinlich auch der ungleiche Gehalt an organischer Substanz, welchen man in den kompakten und spongiösen Teilen desselben Knochens, wie auch in Knochen von verschiedenen Entwickelungsperioden derselben Tierart gefunden hat, ab. Das Dentin, welches verhältnismässig reines Knochengewebe ist, enthält nur 260—280 p. m. organische Substanz, und nach HOPPE-SEYLER[1]) ist es deshalb wahrscheinlich, dass die ganz reine Knochensubstanz eine konstante Zusammensetzung hat und nur etwa 250 p. m. organische Substanz enthält. Die Frage, ob diese Substanz mit der Knochenerde chemisch verbunden oder nur innig gemengt vorkommt, ist nicht entschieden.

Menge der organischen Substanz des Knochengewebes.

Die Ernährungsflüssigkeit, welche die Masse des Knochens durchtränkt, hat man nicht isolieren können und man weiss nur, dass sie etwas Eiweiss und ausserdem auch etwas NaCl und Alkalisulfat enthält.

Das Knochenmark. Man unterscheidet zwischen rotem und gelbem Mark, wozu auch kommt das gelatinöse, fettarme Mark bei hochgradigem Fettschwund und im hohenAlter. Der Unterschied zwischen den zwei erstgenannten Arten von Mark liegt wesentlich in einem etwas grösseren Gehalte des roten Markes an Erythrozyten neben einem etwas höheren Gehalt an Eiweiss und einem niedrigeren Fettgehalt. Das Fett des gelben Markes ist nach NERKING[2]) reicher an Ölsäure und ärmer an festen Fetten als dasjenige des roten Markes. Neben dem Fette kommt im Knochenmark auch Lezithin vor, dessen bei verschiedenen Tieren und in verschiedenen Altern wechselnde Menge schon in Kap. 5 erwähnt worden ist. Das Eiweiss besteht aus einem bei 47—50° C gerinnenden Globulin (FORREST) und einem Nukleoproteid mit 1,6 p. c. Phosphor (HALLIBURTON)[3]), nebst Fibrinogen (P. MÜLLER)[4]), Spuren von Albumin und Albumose. Als Extraktivstoffe hat man gefunden Milchsäure, Inosit, Hypoxanthin, Cholesterin und Stoffe nicht sicher bekannter Art. Die quantitative Zusammensetzung der beiden Arten von Knochenmark wechselt sehr mit dem Fettgehalte, und die Angaben verschiedener Untersucher sind dementsprechend sehr abweichend (NERKING, HUTCHINSON und MACLEOD)[5]).

Knochenmark.

Die verschiedene quantitative Zusammensetzung der verschiedenen Knochen des Skeletts rührt wahrscheinlich von einem verschiedenen Gehalte derselben an anderen Bildungen, wie Knochenmark, Blutgefässen u. a. her. Derselbe Umstand bedingt auch allem Anscheine nach den grösseren Gehalt der spongiösen Knochenpartien an organischer Substanz, den kompakten gegenüber. SCHRODT[6]) hat an einem und demselben Tiere (Hund) vergleichende Analysen der ver-

Quantitative Zusammensetzung.

[1]) Physiol. Chem. S. 102—104.

[2]) Bioch. Zeitschr. **10**.

[3]) FORREST, Journ. of Physiol. **17**; HALLIBURTON ebenda **18**.

[4]) Vergl. Kap. 6 Fussnote 1, S. 241.

[5]) NERKING l. c.; HUTCHINSON u. MACLEOD, MALYs Jahresb. **32**, S. 522.

[6]) Zit. nach MALYs Jahresb. **6**.

schiedenen Teile des Skeletts ausgeführt und dabei wesentliche Unterschiede gefunden. Der Wassergehalt der frischen Knochen schwankte zwischen 138 und 443 p. m. Die Knochen der Extremitäten und des Schädels enthielten 138—222, die Rückenwirbel 168—443 und die Rippen 324—356 p. m. Wasser. Der Fettgehalt schwankte zwischen 13 und 269 p. m. Die grösste Fettmenge, 256—269 p. m., wurde in den langen, rohrförmigen Knochen gefunden, während in den kleinen, kurzen Knochen nur 13—175 p. m. Fett gefunden wurden. Die Menge der organischen Substanz, auf die frischen Knochen berechnet, war 150—300 p. m., und die Menge der Mineralbestandteile 290—563 p. m. Die grösste Menge Knochenerde wurde nicht, wie sonst allgemein angenommen worden ist, in dem Femur, sondern in den drei ersten Halswirbeln gefunden. Bei den Vögeln sind die Röhrenknochen reicher an Mineralsubstanzen als die platten Knochen (Düring), und den höchsten Gehalt daran hat man in dem Humerus gefunden (Hiller, Düring)[1].

Zusammensetzung der verschiedenen Knochen des Skeletts.

Über die Zusammensetzung der Knochen in verschiedenen Altern liegen nur spärliche Angaben vor. Durch Analysen von E. Voit an Knochen von Hunden und von Brubacher an Knochen von Kindern weiss man indessen, dass das Skelett mit zunehmendem Alter ärmer an Wasser und reicher an Asche wird. Graffenberger[2]) fand, dass bei Kaninchen höheren Alters, nämlich von $6^1/_2$ bis $7^1/_2$ Jahren, die Knochen nur 150—140 p. m. Wasser enthalten, während der Gehalt an Wasser in den Knochen ausgewachsener Kaninchen im Alter von 2—4 Jahren 200—240 p. m. beträgt. Die Knochen älterer Kaninchen sollen auch mehr kohlensaures und weniger phosphorsaures Kalzium enthalten.

Zusammensetzung der Knochen

Die Zusammensetzung der Knochen verschiedener Tierklassen ist nur wenig bekannt. Die Knochen der Vögel sollen im allgemeinen etwas mehr Wasser als die der Säugetiere enthalten und die Knochen der Fische sollen die wasserreichsten sein. Die Knochen der Fische und Amphibien enthalten umgekehrt eine grössere Menge organische Substanz. Die Knochen der Pachydermen und der Cetaceen sollen viel Kalziumkarbonat enthalten; die der körnerfressenden Tiere enthalten stets Kieselsäure. Die Knochenasche der Amphibien und Fischen enthält Natriumsulfat. Die Knochen der Fische scheinen im allgemeinen mehr lösliche Salze als die anderer Tiere zu enthalten.

Knochen verschiedener Tiere.

Um den Stoffwechsel der Knochen zu studieren, hat man eine Menge Fütterungsversuche mit kalkreicher, bezw. kalkarmer Nahrung ausgeführt. Die Ergebnisse sind aber oft zweideutig oder widersprechend gewesen. Auch die Versuche, den Kalk der Knochen durch andere alkalische Erden oder durch Tonerde zu substituieren, haben nicht eindeutige Resultate geliefert[3]). Bei hinreichendem Gehalt an Kalzium und Phosphor in der Nahrung bleibt nach Aron[4]) bei stark vermindertem Natrium- und gleichzeitig hohem Kaliumgehalt das

Stoffwechsel der Knochen.

[1]) Hiller, zit. nach Malys Jahresb. **14**; Düring, Zeitschr. f. physiol. Chem. **23**.

[2]) Voit, Zeitschr. f. Biol. **16**; Brubacher ebenda **27**; Graffenberger in Malys Jahresb. **21**.

[3]) Vergl. H. Weiske, Zeitschr. f. Biol. **31** und W. Stoeltzner, Pflügers Arch. **122** und H. Stoeltzner, Bioch. Zeitschr. **12**.

[4]) Pflügers Arch. **106**.

Knochenwachstum hinter der Norm zurück. Nach dem Eingeben von Krapp hat man die Knochen der Versuchstiere nach einigen Tagen oder Wochen rot gefärbt gefunden; aber auch diese Versuche haben zu keinen sicheren Aufschlüssen über das Wachstum der Knochen oder den Stoffwechsel derselben geführt.

Unter pathologischen Verhältnissen, wie bei der Rachitis und der Knochenerweichung, hat man angeblich in den Knochen ein Ossein gefunden, welches beim Sieden mit Wasser keinen typischen Leim gab. Sonst scheinen die pathologischen Verhältnisse hauptsächlich auf die quantitative Zusammensetzung der Knochen und besonders auf das Verhältnis zwischen organischer und anorganischer Substanz einzuwirken. Bei Exostosen und Osteosklerosen ist der Gehalt an organischer Substanz gewöhnlich vermehrt. In der Rachitis sind die Knochen reicher an Wasser und ärmer an festen Stoffen, und die letzteren sind ärmer an Kalk als unter normalen Verhältnissen. Durch Fütterung mit kalkarmer Nahrung hat man versucht, die Tiere rachitisch zu machen. Bei Versuchen an erwachsenen Tieren hat man hierbei einander widersprechende Versuchsergebnisse erhalten. Bei jungen, noch im Wachstum begriffenen Tieren haben Erwin Voit, Aron und Sebauer u. a.[1]) dagegen durch Mangel an Kalksalzen in der Nahrung rachitisähnliche Veränderungen hervorrufen können. Bei erwachsenen Tieren werden die Knochen zwar auch infolge des Mangels an Kalksalzen nach längerer Zeit verändert, aber sie werden nicht weich, sondern nur dünner, osteoporotisch. Die Versuche, durch Zusatz von Milchsäure zu der Nahrung die Kalksalze aus den Knochen zu entfernen (Heitzmann, Heiss, Baginsky)[2]), haben zu nicht ganz eindeutigen Resultaten geführt. Dagegen hat Weiske durch Beigabe von verdünnter Schwefelsäure oder von Mononatriumphosphat zu dem Futter (vorausgesetzt, dass dieses selbst nicht eine alkalische Asche liefert) beim Schafe und Kaninchen den Mineralstoffgehalt der Knochen herabsetzen können. Bei längerer und ausschliesslicher Verabreichung von Futtermitteln, welche eine Asche von saurer Reaktion liefern (Zerealienkörner), hat Weiske ferner selbst bei ausgewachsenen Herbivoren eine Verarmung der Knochen an Mineralsubstanzen beobachtet[3]). Einige Forscher waren früher übrigens der Ansicht, dass in der Rachitis und ebenso in der Osteomalazie, in welcher Krankheit der Kalkgehalt der Knochen ebenfalls herabgesetzt ist, eine Auflösung der Kalksalze durch Milchsäure in den Knochen geschehe. Man berief sich hierbei auf den Umstand, dass O. Weber und C. Schmidt[4]) in der zystenartig veränderten Knochensubstanz der osteomalazischen Knochen Milchsäure gefunden hatten.

Pathologische Veränderungen.

Wirkung kalksalzarmer Nahrung.

[1]) Voit, Zeitschr. f. Biol. **16**; H. Aron u. R. Sebauer, Bioch. Zeitschr. 8; A. Baginsky, Arch. f. (Anat. u.) Physiol. 1881.

[2]) Heitzmann, Malys Jahresb. **3**, S. 229; Zeitschr. f. Biol. **12**; Baginsky, Virchows Arch. **87**.

[3]) Vergl. Malys Jahresb. **22**; ferner Weiske, Zeitschr. f. physiol. Chem. **20** und Zeitschr. f. Biol. **31**.

[4]) Zit. nach v. Gorup-Besanez: Lehrb. d. physiol. Chem. 4. Aufl.

Gegen die Möglichkeit, dass bei der Osteomalazie Kalksalze von der Milchsäure gelöst und aus den Knochen weggeführt werden, haben hervorragende Forscher sich ausgesprochen. Sie haben nämlich hervorgehoben, dass die von der Milchsäure gelösten Kalksalze bei der Neutralisation der Säure durch das alkalische Blut sich wieder ausscheiden müssen. Ein solcher Einwand ist jedoch von keiner grösseren Bedeutung, weil das alkalische Blutserum in nicht geringem Grade die Fähigkeit, Erdphosphate in Lösung zu halten, hat. Gegen die Annahme einer Lösung der Kalksalze durch Milchsäure bei der Osteomalazie sprechen dagegen entschieden die Untersuchungen von Levy[1]). Er hat nämlich gefunden, dass das normale Verhältnis $6\,PO_4 : 10\,Ca$ auch bei der Osteomalazie in allen Teilen der Knochen erhalten geblieben ist, was natürlich nicht der Fall sein könnte, wenn eine Lösung der Knochenerde durch eine Säure stattfände. Die Abnahme der Phosphate erfolgt in demselben quantitativen Verhältnisse, wie die der Karbonate, und bei der Osteomalazie geschieht also nach Levy der Knochenabbau nach Art einer wirklichen Entkalkung, indem ein Molekül des Phosphatkarbonates nach dem anderen entfernt wird.

Osteomalazie.

In der Rachitis hat man eine zwischen 664 und 811 p. m. schwankende Menge organischer Substanz gefunden. Die Menge der anorganischen Stoffe war 189—336 p. m. Diese Zahlen beziehen sich, wie leicht ersichtlich, auf wasserfreie Substanz. Nach Brubacher sind rachitische Knochen reicher an Wasser und ärmer an Mineralstoffen, insbesondere Kalziumphosphat, als die Knochen gesunder Kinder. Das für die Rachitis Charakteristische liegt jedenfalls in einer Abnahme der Mineralbestandteile. Der Rachitis gegenüber zeichnet sich die Osteomalazie nicht selten durch einen bedeutenden Fettgehalt der Knochen, 230—290 p. m., aus; im übrigen scheint aber die Zusammensetzung so sehr zu schwanken, dass die Analysen nur wenig belehrend sind. In einem Falle von Osteomalazie fand Chabrié[2]) in einem Knochen einen grösseren Gehalt an Magnesium wie an Kalzium. Die Asche enthielt nämlich 417 p. m. Phosphorsäure, 222 p. m. Kalk, 269 p. m. Magnesia und 86 p. m. Kohlensäure. Andere Forscher haben dagegen bedeutend mehr Kalzium als Magnesium gefunden.

Krankheiten.

Das **Zahngewebe** schliesst sich in chemischer Hinsicht an das Knochengewebe nahe an.

Von den drei Hauptbestandteilen der Zähne, dem Dentin, dem Schmelze und dem Zement ist der letzgenannte Bestandteil, das Zement, als echtes Knochengewebe zu betrachten und als solches gewissermassen schon besprochen worden. Das Dentin hat, der Hauptsache nach, dieselbe Zusammensetzung wie das Knochengewebe, ist aber etwas ärmer an Wasser. Die organische Substanz gibt beim Kochen Leim, dabei werden aber die Zahnröhren nicht gelöst und sie können demnach nicht aus Kollagen bestehen. In dem Dentin hat man 260 bis 280 p. m. organische Substanz gefunden. Der Schmelz ist eine Epithelialbildung mit grossem Reichtum an Kalksalzen. Der Natur und Abstammung des Schmelzes entsprechend liefert die organische Substanz desselben keinen Leim. Der vollständig ausgebildete Schmelz ist das wasserärmste, härteste und an Mineralstoffen reichste Gewebe des Körpers. Bei erwachsenen Tieren enthält er fast kein Wasser, und der Gehalt an organischer Substanz

Das Zahngewebe.

[1]) Zeitschr. f. physiol. Chem. **19**.

[2]) Chabrié, Les phenomènes chim. de l'ossification, Paris 1895, S. 65.

beträgt nach verschiedenen Angaben 20—40—68 p. m. Das Mengenverhältnis des Kalziums und der Phosphorsäure ist nach Hoppe-Seylers Analysen etwa dasselbe wie in der Knochenerde. Der Gehalt an Chlor ist nach Hoppe-Seyler ein auffallend hoher, 3—5 p. m., während Bertz[1]) die Asche des Schmelzes fast chlorfrei und die des Dentins sehr arm an Chlor fand.

Carnot[2]), welcher das Dentin des Elefanten untersucht hat, fand in der Asche desselben 4,3 p. m. Kalziumfluorid. In dem Elfenbein fand er nur 2,0 p. m. Das Dentin des Elefanten ist reich an Magnesiumphosphat, was in noch höherem Grade von dem Elfenbein gilt.

Der Gehalt an Fluor ist nach Gabriel sehr gering und beträgt in Rinderzähnen höchstens 1 p. m. Er ist weder in den Zähnen überhaupt noch in dem Schmelze grösser als in den Knochen[3]). Nach Gabriel ist ferner in dem Phosphate im Schmelze eine auffällig geringe, im Zahnbein eine auffällig grosse Menge von Kalk durch Magnesia ersetzt. Dies steht mit der Angabe von Bertz im Einklange, derzufolge das Dentin etwa doppelt so viel Magnesia als der Schmelz enthält. Fluorgehalt

Nach Gassmann[4]) haben die Zähne untereinander eine etwas verschiedene Zusammensetzung, und beim Menschen sind die Weisheitszähne ärmer an organischer Substanz und reicher an Kalk als die Eckzähne. Hiermit soll auch die grössere Neigung der ersteren zu Karies im Zusammenhange stehen. Als Ursache der Entartungserscheinungen der Zähne betrachtet C. Röse[5]) Erdsalzarmut, und nach ihm findet man die besten Zähne in Gegenden, wo das Trinkwasser von grosser bleibender Härte ist. Zähne.

IV. Das Fettgewebe.

Die Membran der Fettzellen widersteht der Einwirkung von Alkohol und Äther. Sie wird weder von Essigsäure noch von verdünnten Mineralsäuren gelöst, löst sich aber in künstlichem Magensaft. Vielleicht besteht sie aus einer dem Elastin nahe verwandten Substanz. Der Inhalt der Fettzellen besteht ausser von Fett von einem gelben Farbstoff, welcher beim Abmagern weniger rasch als das Fett schwindet, weshalb auch das Unterhautzellgewebe sehr magerer Leichen eine dunkelorangerote Farbe hat. Die nach vollständigem Verschwinden des Fettes zurückbleibenden, fettarmen oder fast fettfreien Zellen, die „serumhaltigen Fettzellen", haben wie es scheint ein eiweisshaltiges, wasserreiches Protoplasma. Das Fettgewebe ist reich an fettspaltendem Enzym und Katalase. Fettgewebe.

Das Fettgewebe enthält um so weniger Wasser je reicher an Fett es ist. Schulze und Reinecke[6]) fanden in 1000 Teilen

[1]) Vergl. Malys Jahresb. **30**.
[2]) Compt. Rend. **114**.
[3]) Vergl. Fussnote 4, S. 524.
[4]) Zeitschr. f. physiol. Chem. **55**.
[5]) Deutsch. Monatsh. f. Zahnheilk. 1908.
[6]) Annal. d. Chem. u. Pharm. **142**.

Fettgewebe.

	Wasser	Membrane	Fett
Fettgewebe vom Ochsen	99,7	16,7	883,7
„ „ Schaf	104,8	16,4	878,8
„ „ Schwein	64,4	13,6	922,0

Das in den Fettzellen enthaltene Fett besteht hauptsächlich aus Triglyzeriden der Stearin-, Palmitin- und Ölsäure. Ausserdem kommen besonders in gewissen Fetten auch Glyzeride anderer Fettsäuren vor (vergl. Kap. 5). In allem Tierfett sind übrigens, wie zuerst von Fr. Hofmann[1]) besonders gezeigt wurde, auch freie, nicht flüchtige Fettsäuren in geringer Menge vorhanden.

Das Menschenfett ist verhältnismässig reich an Olein, dessen Menge im Fette des Unterhautfettgewebes 70—80 p. c. und etwas darüber beträgt[2]). Bei Neugeborenen ist es ärmer an Ölsäure als beim Erwachsenen (Knöpfelmacher, Siegert, Jaeckle); der Gehalt an Olein nimmt aber bis gegen Ende des ersten Jahres zu, wo er etwa derselbe wie beim Erwachsenen ist. Die Zusammensetzung des Fettes ist übrigens beim Menschen wie bei verschiedenen Individuen derselben Tierart eine ziemlich wechselnde, was wohl mit der Nahrung im Zusammenhange steht. Nach den Untersuchungen von Henriques und Hansen ist das Fett des Unterhautfettgewebes reicher an Olein als das der inneren Organe, was auch Leick und Winkler[3]) beobachtet haben. Bei Tieren mit einem dicken Unterhautfettpolster sollen nach Henriques und Hansen die äusseren Schichte desselben reicher an Olein als die inneren sein. Das Fett der kaltblütigen Tiere ist besonders reich an Olein. Bei den Haustieren hat das Fett nach Amthor und Zink eine weniger ölartige Konsistenz und eine niedrigere Jod- und Azetylzahl als bei den entsprechenden, wild lebenden Tieren. Unter pathologischen Verhältnissen kann das Fett recht bedeutende Schwankungen zeigen. Das Fett der Lipome scheint nach Jaeckle etwas ärmer an Lezithin als anderes Fett zu sein.

Fett verschiedener Gewebe.

Die Eigenschaften des Fettes im allgemeinen und der drei wichtigsten Fettarten insbesondere sind schon in einem vorigen Kapitel abgehandelt worden, weshalb auch das Hauptinteresse hier an die Entstehung des Gewebefettes sich anknüpft.

Abstammung des Fettes.

Die Abstammung des Fettes im Organismus kann eine verschiedene sein. Das Fett des Tierkörpers kann nämlich teils aus resorbiertem, in den Geweben deponiertem Nahrungsfett und teils aus in dem Organismus aus anderen Stoffen, Eiweisskörpern (?) oder Kohlehydraten, entstandenem Fett bestehen.

Dass das im Darmkanale resorbierte Fett der Nahrung von den Geweben zurückgehalten werden kann, ist auf verschiedene Weise gezeigt worden. Radziejewski, Lebedeff und Munk haben Hunde mit fremdem Fett, wie Leinöl, Hammeltalg und Rüböl gefüttert und danach das verfütterte Fett in den Ge-

[1]) Ludwig-Festschr. 1874.

[2]) Vergl. Jaeckle, Zeitschr. f. physiol. Chem. **36** (Literatur).

[3]) Knöpfelmacher, Jahrb. f. Kinderheilk. (N. F.) **45** (ältere Literatur); Siegert, Hofmeisters Beiträge **1**; Jaeckle, Zeitschr. f. physiol. Chem. **36** (Literatur); Henriques u. Hansen, Skand. Arch. f. Physiol. **11**; Leick u. Winkler, Arch. f. exp. Path. u. Pharm **48**.

weben wiedergefunden. Hofmann liess Hunde so lange hungern, bis sie anscheinend ihr eigenes Köperfett verloren hatten, und fütterte sie dann mit grossen Mengen Fett und nur wenig Eiweiss. Da die Tiere später getötet wurden, fand er in ihnen eine so grosse Menge Fett, dass sie, eine Fettbildung von Eiweiss angenommen, lange nicht von dem aufgenommenen Eiweiss hätte gebildet sein können, sondern zum wesentlichen Teil von dem mit der Nahrung aufgenommenen Fette herrühren musste. Zu ähnlichen Resultaten bezüglich des Verhaltens des resorbierten Fettes im Organismus gelangten auch Pettenkofer und Voit in ihren, nach einer anderen Methode ausgeführten Versuchen. Munk hat auch gefunden, dass bei Verfütterung von freien Fettsäuren diese ebenfalls in den Geweben abgelagert werden, aber nicht als solche, sondern erst nachdem sie auf dem Wege vom Darme zum Ductus thoracicus eine Synthese mit Glyzerin zu Neutralfett erfahren haben; und endlich ist der Zusammenhang zwischen Nahrungs- und Köperfett von anderen, namentlich von Rosenfeld, erwiesen worden. In neuerer Zeit haben ferner Coronedi und Marchetti und besonders Winternitz[1]) gezeigt, dass auch jodiertes Fett aus dem Darmkanale aufgenommen wird und in den verschiedenen Organen zum Ansatz gelangen kann.

Ursprung des Fettes im Tierkörper.

Als Mutterstoffe des im Organismus gebildeten Fettes können die Eiweissstoffe und die Kohlehydrate in Betracht kommen.

Einen Beweis für die Fettbildung aus Eiweiss hat man in der Entstehung des sogen. Leichenwachses, Adipocire, einer aus reichlichen Mengen Fettsäuren, Ammoniak- und Kalkseifen bestehenden Masse, in welche eiweissreiche Leichenteile bisweilen umgewandelt werden, sehen wollen. Die Beweiskraft dieser Beobachtung ist jedoch vielfach angezweifelt worden, und man hat die Entstehung des Leichenwachses in verschiedener Weise zu erklären versucht. Nach den Untersuchungen von Kratter und K. B. Lehmann will es jedoch scheinen, als wäre es auf experimentellem Wege gelungen, eiweissreiche tierische Gewebe (Muskeln) durch anhaltende Einwirkung von Wasser in Leichenwachs umzuwandeln. Abgesehen davon, dass, wie Salkowski gezeigt hat, bei der Entstehung des Leichenwachses das Fett selbst in der Weise sich beteiligen kann, dass das Olein unter Bildung von festen Fettsäuren sich zersetzt, ist hierbei aber zu bedenken, dass bei der Leichenwachsbildung niedere Organismen unzweifelhaft mitbeteiligt sind. Aus diesen und anderen Gründen ist auch die Beweiskraft des Leichenwachses für eine Fettbildung aus Eiweiss von mehreren Forschern bestritten worden.

Leichenwachs.

Ein anderer, der pathologischen Chemie entlehnter Beweis für eine Fettbildung aus Eiweiss war die Fettdegeneration. Besonders auf Grund der Untersuchungen von Bauer an Hunden und Leo an Fröschen hatte man nämlich angenommen, dass wenigstens bei der akuten Phosphorvergiftung eine Fett-

[1]) Coronedi u. Marchetti, zit. bei Winternitz, Zeitschr. f. physiol. Chem. 24; im übrigen kann bezüglich der Literatur über Fettbildung auf Rosenfeld: Fettbildung, in Ergebn. der Physiol. 1, Abt. 1 verwiesen werden.

degeneration mit Fettbildung auf Kosten des Eiweisses geschieht. Sowohl gegen diese älteren wie gegen die neueren, von Polimanti ausgeführten Untersuchungen, welche eine Fettbildung von Eiweiss bei der Phosphorvergiftung beweisen sollen, sind indessen von Pflüger so schwer wiegende Einwendungen erhoben worden, dass man eine solche Fettbildung nicht als bewiesen betrachten kann. Neuere Untersuchungen von Athanasiu, Taylor, Schwalbe und anderen Forschern, namentlich von Rosenfeld[1]) haben es dann wahrscheinlich gemacht, dass hierbei keine Fettneubildung aus Eiweiss, sondern vielmehr eine Fetteinwanderung (Rosenfeld) stattfindet.

Fett-degeneration.

Einen anderen, mehr direkten Beweis für eine Fettbildung aus Eiweiss hat Hofmann zu liefern versucht. Er experimentierte mit Fliegenmaden. Einen Teil derselben tötete er und bestimmte deren Gehalt an Fett. Den Rest liess er in Blut, dessen Gehalt an Fett ebenfalls bestimmt worden, sich entwickeln, tötete sie nach kurzer Zeit und analysierte sie dann. Er fand dabei in ihnen 7 bis 11 mal so viel Fett als die anfangs analysierten Maden und das Blut zusammen enthalten hatten. Gegen die Beweiskraft dieser Versuche hat indessen Pflüger[2]), wie es scheint mit Recht, die Einwendung gemacht, dass in dem Blute unter diesen Verhältnissen ungeheuere Mengen von niederen Pilzen sich entwickeln, welche den Maden als Nahrung dienen und welche in ihren Zellenleibern Fette und Kohlehydrate aus den verschiedenen Bestandteilen des Blutes und dessen Zersetzungsstoffen gebildet haben können.

Fettbildung aus Eiweiss.

In den Calliphoralarven, wenn sie zu einem homogenen Brei zerrieben waren, hat Weinland[3]) nach Zusatz von Wittepepton die Neubildung von höheren, nicht flüchtigen Fettsäuren beobachtet. Diese Versuche sprechen zwar für eine Fettbildung aus Eiweiss, können aber nicht als ganz entscheidend angesehen werden.

Als ein schwerwiegender Beweis für eine Fettbildung aus Eiweiss sind die Untersuchungen von Pettenkofer und Voit oft angeführt worden. Diese Forscher fütterten Hunde mit grossen Mengen möglichst fettarmen Fleisches und fanden dabei in den Exkreten sämtlichen Stickstoff, aber nur einen Teil des Kohlenstoffes wieder. Zur Erklärung von diesem Verhalten hat man die Annahme gemacht, dass das Eiweiss im Organismus in einen stickstoffhaltigen und einen stickstofffreien Teil sich spalte, von denen jener zuletzt in die stickstoffhaltigen Endprodukte, Harnstoff u. a. zerfallen, dieser dagegen im Organismus als Fett zurückgehalten werden soll (Pettenkofer und Voit).

Fettbildung aus Eiweiss.

Durch eine eingehende Kritik der von Pettenkofer und Voit ausgeführten Versuche und eine sorgfältige Umrechnung ihrer Bilanzrechnungen ist indessen Pflüger zu der Ansicht gelangt, dass diese, vor einer langen Reihe

[1]) Bauer, Zeitschr. f. Biol. **7**; Leo, Zeitschr. f. physiol. Chem. **9**; Polimanti, Pflügers Arch. **70**; Pflüger ebenda **51** (Literatur über Fettbildung aus Eiweiss) und **71**, Athanasiu ebenda **74**; Taylor, Journ. of experim. Medic. **4**; siehe im übrigen Fussnote 3, S. 358.

[2]) Vergl. Rosenfeld, Fettbildung, Ergebn. der Physiol. **1**, Abt. 1.

[3]) Zeitschr. f. Biol. **51**.

von Jahren ausgeführten und für die damalige Zeit sehr verdienstvollen Untersuchungen mit gewissen Mängeln behaftet sind und eine Fettbildung aus Eiweiss nicht beweisen. Gegen diese Untersuchungen macht er besonders geltend, dass die genannten Forscher von einer unrichtigen Annahme über die Elementarzusammensetzung des Fleisches ausgegangen sind, und dass der Gehalt an Stickstoff von ihnen zu niedrig, der Gehalt an Kohlenstoff dagegen zu hoch angenommen wurde. Das Verhältnis von Stickstoff zu Kohlenstoff im fettarmen Fleische wurde nämlich von Voit gleich 1 : 3,68 angenommen, während es nach Pflüger für fettfreies Fleisch nach Abzug des Glykogens gleich 1 : 3,22 und nach Rubner ohne Abzug des Glykogens gleich 1 : 3,28 ist. Durch Umrechnung der Versuche mit diesen Koeffizienten kommt Pflüger zu dem Schluss, dass die Annahme einer Fettbildung aus Eiweiss in ihnen keine Stütze findet. Fettbildung aus Eiweiss.

Diesen Einwendungen gegenüber haben allerdings E. Voit und M. Cremer durch neue Fütterungsversuche eine Fettbildung aus Eiweiss zu beweisen versucht, aber auch die Beweiskraft dieser neuen Untersuchungen wird von Pflüger in Abrede gestellt. In einem von Kumagawa[1]) an einem Hunde ausgeführten Fütterungsversuch mit fettarmem Fleisch (von bekanntem Gehalt an Ätherextrakt, Glykogen, Stickstoff, Wasser und Asche) konnte ebenfalls eine Fettbildung aus Eiweiss nicht konstatiert werden. Nach Kumagawa hat der Tierkörper unter normalen Verhältnissen keine Fähigkeit, Fett aus Eiweiss zu bilden.

Von mehreren französischen Forschern, unter denen besonders Chauveau, Gautier und Kaufmann[2]) zu nennen sind, wird indessen eine Fettbildung aus Eiweiss als etwas fast sicher Bewiesenes angenommen. Namentlich Kaufmann hat nach einer Methode, welche das Studium der Stickstoffausscheidung und des respiratorischen Gaswechsels mit Berücksichtigung der gleichzeitigen Wärmebildung gestattet, weitere Beweise füe diese Ansicht zu liefern versucht. Fettbildung aus Eiweiss.

Wenn man allgemein annimmt, dass Kohlehydrate, sowohl Glykogen wie Zucker, aus Eiweiss entstehen können, kann die Möglichkeit einer indirekten Fettbildung aus Eiweiss mit einem Kohlehydrate als Zwischenstufe selbstverständlich nicht in Abrede gestellt werden. Für eine direkte Fettbildung aus Eiweiss, ohne Kohlehydrate als Zwischenstufe, sind aber bisher keine strenge bindenden Beweise angeführt worden.

Nach Chauveau und Kaufmann soll bei der direkten Fettbildung aus Eiweiss das Fett neben Harnstoff, Kohlensäure und Wasser als ein Zwischenprodukt bei der Oxydation des Eiweisses entstehen, während Gautier dagegen eine Fettbildung aus Eiweiss durch Spaltung ohne Sauerstoffaufnahme annimmt. Wenn überhaupt Fett aus Eiweiss im Tierkörper entsteht, ist es wahrscheinlich, Fettbildung aus Eiweiss.

[1]) Vergl. Rosenfeld, Ergebn. der Physiol. I., Abt. 1.

[2]) Kaufmann, Arch. de Physiol. (5) 8, wo auch die Arbeiten von Chauveau u. Gautier zitiert sind.

dass es bei der Fettbildung nicht um eine Abspaltung von Fett aus Eiweiss, sondern vielmehr um eine Synthese aus primär entstandenen, kohlenstoffärmeren Spaltungsprodukten des Eiweisses sich handelt.

Eine Fettbildung aus Kohlehydraten im Tierkörper wurde zuerst von LIEBIG angenommen. Diese Ansicht wurde aber eine Zeitlang bekämpft, und man war damals allgemein der Meinung, dass eine direkte Fettbildung aus Kohlehydraten nicht nur unbewiesen sondern auch unwahrscheinlich sei. Den von LIEBIG beobachteten und bewiesenen, unzweifelhaft grossen Einfluss der Kohlehydrate auf die Fettbildung suchte man durch die Annahme zu erklären, dass die letzteren statt des resorbierten oder aus dem Eiweiss gebildeten Fettes verbrannt wurden und also eine das Fett ersparende Wirkung haben würden. Durch eine Menge von Fütterungsversuchen mit einseitig kohlehydratreicher Nahrung, von LAWES und GILBERT, SOXHLET, TSCHERWINSKY, MEISSL und STROMER, (an Schweinen) B. SCHULTZE, CHANIEWSKI, E. VOIT und C. LEHMANN (an Gänsen), J. MUNK, RUBNER und LUMMERT[1]) (an Hunden), scheint es indessen nunmehr ganz sicher bewiesen zu sein, dass eine direkte Fettbildung aus Kohlehydraten wirklich vorkommt. Die Art und Weise, wie diese Fettbildung zustande kommt, ist jedoch unbekannt. Da in den Kohlehydraten keine so vielgliederigen Kohlenstoffketten wie in den Fettarten enthalten sind, muss die Fettbildung aus den Kohlehydraten eine Synthese sein, bei welcher, da, die Gruppe CHOH hierbei in CH_2 übergeführt wird, auch eine Reduktion stattfinden muss.

Fettbildung aus Kohlehydraten.

Nach Verfütterung von sehr grossen Kohlehydratmengen hat man in einzelnen Fällen die Relation zwischen eingeatmetem Sauerstoff und ausgeatmeter Kohlensäure, d. h. den respiratorischen Quotienten $\frac{CO_2}{O}$, grösser als 1 gefunden (HANRIOT und RICHET, BLEIBTREU, KAUFMANN, LAULANIÉ[2]). Man erklärt dies durch die Annahme, dass hierbei unter Abspaltung von Kohlensäure und Wasser, ohne Aufnahme von Sauerstoff, Fett aus den Kohlehydraten gebildet wird. Dieses Ansteigen des respiratorischen Quotienten rührt übrigens zum Teil auch von der gesteigerten Verbrennung der Kohlehydrate her.

Respiratorischer Quotient.

Bei sehr fettreicher Nahrung werden reichliche Mengen Fett in das Fettgewebe abgelagert, um bei unzureichender Nahrung rasch verbraucht zu werden. Es ist sehr wahrscheinlich, dass hierbei die Lipase von Bedeutung ist, denn LOEVENHART[3]) hat gefunden, dass überall im Körper, wo Fett in reich-

[1]) LAWES u. GILBERT, Philos. Transact. 1859, Part. 2; SOXHLET, vergl. MALYS Jahresb. **11**; TSCHERWINSKY ebenda **13**; MEISSL u. STROMER, Wien. Sitz.-Ber. **88**, Abt. 3; SCHULTZE, MALYS Jahresb. **11**; CHANIEWSKI, Zeitschr. f. Biol. **20**; VOIT u. LEHMANN, vergl. C. VOIT, Sitz.-Ber. d. k. bayer. Akad. d. Wiss. 1885; J. MUNK, VIRCHOWS Arch. **101**; RUBNER, Zeitschr. f. Biol. **22**; LUMMERT, PFLÜGERS Arch. **71**.

[2]) HANRIOT u. RICHET, Annal. de chim. et de Phys. (6) **22**; BLEIBTREU, PFLÜGERS Arch. **56** u. **85**; KAUFMANN, Arch. de Physiol. (5) **8**; LAULANIÉ ebenda, S. 791.

[3]) Amer. Journ. of Physiol. **6**.

licher Menge abgelagert ist, auch Lipase in reichlicher Menge vorkommt. Es gibt auch kaum irgend eines der verschiedenen Gewebe, welches während des Hungers so rasch abnimmt wie das Fettgewebe. In diesem Gewebe hat der Organismus ein Depot, in welches ein als Kraftquelle dienender, äusserst wichtiger Nährstoff bei reichlicher Nahrungszufuhr abgelagert und von welchem er bei unzureichender Nahrung, in dem Masse wie es nötig ist, wieder abgegeben wird. Dass das Fettgewebe, abgesehen von dieser Bedeutung, auch als schlechter Wärmeleiter ein wichtiges Mittel zur Regulierung der Wärmeverluste des Körpers darstellt, ist ebenso einleuchtend wie es offenbar ist, dass das Fettgewebe als Ausfüllungsmittel gewisser Höhlen und als Schutzmittel gewisser innerer Organe von der grössten Bedeutung sein muss.

Aufgaben des Fettgewebes.

Elftes Kapitel.

Die Muskeln.

Quergestreifte Muskeln.

Muskeln.

Beim Studium der Muskeln muss die Hauptaufgabe der physiologischen Chemie die sein, die verschiedenen morphologischen Elemente des Muskels zu isolieren und jedes Element für sich zu untersuchen. Des komplizierten Baues des Muskels wegen ist dies jedoch bisher fast gar nicht möglich gewesen, und bis auf einige wenige mikrochemische Reaktionen hat man sich bisher mit der Untersuchung der chemischen Zusammensetzung der Muskelfaser als Ganzes begnügen müssen.

Inhalt der Muskelröhren.

Jedes Muskelrohr oder jede Muskelfaser besteht aus einer Hülle, dem Sarkolemma, welches aus einer elastinähnlichen Substanz zu bestehen scheint, und einem eiweissreichen Inhalt. Dieser letztere, welcher im Leben kontraktionsfähig ist, reagiert bei dem lebenden, ruhenden Muskel alkalisch oder richtiger amphoter mit vorherrschender Wirkung auf rotes Lackmuspapier. Röhmann hat gefunden, dass der frische, ruhende Muskel für rotes Lackmoid eine alkalische und für braunes Kurkumapapier eine saure Reaktion zeigt. Aus dem Verhalten dieser Farbstoffe zu verschiedenen Säuren und Salzen zieht er ferner den Schluss, dass in dem frischen Muskel die Alkaleszenz für Lackmoid durch saures kohlensaures Alkali, Diphosphat und wahrscheinlich auch durch die Alkaliverbindungen von Eiweisskörpern, die saure Reaktion für Kurkuma dagegen hauptsächlich durch Monophospat bedingt ist. Der tote Muskel reagiert sauer, oder richtiger: die Azidität für Kurkuma nimmt beim Absterben des Muskels zu, die Alkaleszenz für Lackmoid dagegen ab. Der Unterschied rührt von einem grösseren Gehalte des toten Muskels an Monophosphat her, und nach Röhmann findet sich weder in dem einen noch in dem anderen Falle freie Milchsäure vor.[1])

[1]) Die Angaben über die Reaktion des Muskels gegen Indikatoren und die Ursache derselben sind streitig. Man vergl. hierüber: Röhmann, Pflügers Arch. **50** u. **55**, und Heffter, Arch. f. exp. Path. u. Pharm. **31** u. **38**. In diesen Aufsätzen findet man auch die einschlägige Literatur.

Sieht man von den noch etwas streitigen Angaben über die feinere Struktur des Muskels ab, so kann man in den quergestreiften Muskelröhren zwischen zwei Hauptbestandteilen unterscheiden, der doppelt brechenden, anisotropen, und der einfach brechenden, isotropen, Substanz. Behandelt man die Muskelfaser mit eiweisslösenden Reagenzien, wie verdünnter Salzsäure, Sodalösung oder Magensaft, so quillt sie stark und zerfällt in Querscheibchen „BOWMANS Discs". Bei der Einwirkung von Alkohol, Chromsäure, siedendem Wasser oder im allgemeinen von solchen Reagenzien, welche eine Schrumpfung hervorrufen, zerfällt die Faser der Länge nach in Fibrillen; und diese Verhältnisse zeigen also, dass in dem Bau der Muskelfasern mehrere, chemisch differente Substanzen verschiedener Löslichkeit eingehen. Verhalten der Muskelfasern zu Reagenzien.

Als Hauptbestandteil der aus doppeltbrechender Substanz bestehenden Querscheibchen gibt man gewöhnlich einen Eiweisskörper, das Myosin, an, während die isotrope Substanz die Hauptmasse der übrigen Eiweissstoffe des Muskels wie auch wenigstens die Hauptmasse der Extraktivstoffe desselben enthalten soll. Nach einer Beobachtung DANILEWSKYS, die von J. HOLMGREN[1]) bestätigt wurde, kann man indessen mit 5-prozentiger Salmiaklösung das Myosin vollständig aus dem Muskel extrahieren, ohne die Struktur des letzteren zu verändern, was der obigen Annahme widerspricht. Nach DANILEWSKY soll die Struktur des Muskels wesentlich an die Gegenwart einer anderen, eiweissartigen, in Salmiaklösung nur quellenden aber nicht löslichen Substanz gebunden sein. Für den Bau des Muskels dürften jedenfalls unter allen Umständen die Eiweisskörper desselben, welche auch die Hauptmasse seiner festen Stoffe darstellen, von der grössten Bedeutung sein. Beziehungen der Eiweissstoffe zu der Struktur des Muskels.

Eiweisskörper des Muskels.

Wie das Blut eine spontan gerinnende Flüssigkeit, das Blutplasma, enthält, welches unter Abscheidung von Fibrin eine nicht gerinnbare Flüssigkeit, das Blutserum, liefert, so enthält auch der lebende Muskel, wenigstens bei Kaltblütern, wie dies zuerst von KÜHNE gezeigt worden, eine spontan gerinnende Flüssigkeit, das Muskelplasma, welches unter Abscheidung eines Eiweisskörpers, des Myosins, gerinnt und dann ebenfalls ein Serum liefert. Diejenige, noch gerinnbare Flüssigkeit, welche durch Auspressen aus dem lebenden Muskel erhalten wird, nennt man Muskelplasma, diejenige dagegen, welche man aus dem toten Muskel erhält, wird Muskelserum genannt. Diese zwei Flüssigkeiten enthalten aber wenigstens zum Teil verschiedene Eiweisskörper. Muskelplasma und Muskelserum.

Das Muskelplasma wurde zuerst von KÜHNE aus Froschmuskeln und später nach derselben Methode von HALLIBURTON aus Muskeln warmblütiger Tiere, besonders Kaninchen, dargestellt. Das Prinzip der Methode ist folgendes. Unmittelbar nach dem Töten des Tieres wird aus den Muskeln das Blut mittelst Durchleitens einer stark abgekühlten Kochsalzlösung von 5—6 p. m. ausge-

[1]) DANILEWSKY, Zeitschr. f. physiol. Chem. 7; J. HOLMGREN, MALYS Jahresb. 23.

waschen. Dann lässt man die schleunigst zerschnittenen Muskeln schnell durchfrieren, so dass sie in gefrorenem Zustande zu einer feinen Masse „Muskelschnee“ zerrieben werden können. Diese Masse wird nun in der Kälte stark ausgepresst, und die dabei abtropfende Flüssigkeit wird als Muskelplasma bezeichnet. Nach v. Fürth[1]) ist indessen das Abkühlen oder Gefrierenlassen nicht notwendig. Es ist genügend, die wie oben blutfrei gemachten Muskeln, auch von Warmblütern, mit Kochsalzlösung von 6 p. m. zu extrahieren.

Muskelplasma.

Das Muskelplasma stellt eine, bei verschiedenen Tieren etwas verschieden, gelblich bis bräunlich gefärbte Flüssigkeit von alkalischer Reaktion dar. Das Muskelplasma des Frosches gerinnt langsam spontan bei etwas über 0° C, rasch dagegen bei Körpertemperatur. Das Muskelplasma der Säugetiere gerinnt dagegen nach v. Fürth selbst bei Zimmertemperatur sehr langsam und so spärlich, dass es kaum von einem, der Blutgerinnung vergleichbaren Vorgange die Rede sein kann. Es kann sogar fraglich sein, ob es überhaupt bei den Warmblütern ein wahres Muskelplasma gibt, bezw., ob die aus solchen Muskeln bisher gewonnene Flüssigkeit das unveränderte Plasma des lebenden Muskels repräsentiert. Nach Kühne und v. Fürth bleibt die Reaktion bei der Gerinnung alkalisch, während sie nach Halliburton, Stewart und Sollmann dagegen sauer wird. Nach der älteren Ansicht besteht das Gerinnsel aus einem Globulin, dem Myosin, nach v. Fürth besteht es dagegen aus zwei geronnenen Eiweissstoffen, dem Myosinfibrin und dem Myogenfibrin.

Muskelplasma.

Die Lehre von den Eiweissstoffen des Muskels wie auch die Nomenklatur der letzteren ist in neuerer Zeit sehr verändert worden, und es ist ferner fraglich, ob bei den Warmblütern ein wesentlicher Unterschied zwischen den Eiweissstoffen des Muskelplasmas und des Muskelserums besteht. Trotzdem dürfte es bei der unklaren Lage dieser Frage fortwährend angemessen sein, die Eiweissstoffe des toten Muskels und diejenigen des sogen. Muskelplasmas gesondert zu besprechen.

Eiweissstoffe.

Die *Eiweissstoffe des toten Muskels* sind teils löslich in Wasser oder verdünnten Salzlösungen, teils sind sie darin unlöslich. Zu der ersten Gruppe gehören das Myosin und Muskulin und ferner die, nur in sehr unbedeutender Menge vorkommenden, vielleicht nur von rückständiger Lymphe herrührenden zwei Stoffe, Myoglobulin und Myoalbumin. Zu der zweiten Gruppe gehören die Stromasubstanzen des Muskelrohres.

Eiweissstoffe.

Das **Myosin,** welches von Kühne entdeckt wurde, bildet die Hauptmasse der löslichen Eiweisskörper des toten Muskels, und man hat es früher allgemein als das wesentlichste Gerinnungsprodukt des Muskelplasmas betrachtet. Mit dem Namen Myosin bezeichnete aber Kühne, wie es scheint, auch die Muttersubstanz des Gerinnungsproduktes, und diese Muttersubstanz hat man auch bisweilen als

Myosin.

[1]) Vergl. Kühne, Unters. über das Protoplasma, Leipzig 1864, S. 2; Halliburton, Journ. of Physiol. 8; v. Fürth, Arch. f. exp. Path. u. Pharm. **36** u. **37**, Hofmeisters Beiträge **3** und Ergebn. der Physiol. **1**, Abt. 1; Stewart u. Sollmann, Journ. of Physiol. **24**.

den Hauptbestandteil des kontraktilen Protoplasmas überhaupt betrachtet. Die Angaben über das Vorkommen von Myosin in anderen Organen als den Muskeln scheinen indessen einer weiteren Prüfung bedürftig zu sein. Die Menge des Myosins in den Muskeln verschiedener Tiere soll nach DANILEWSKI[1]) zwischen 30—110 p. m. schwanken.

Das Myosin, wie man es aus toten Muskeln erhält, ist ein Globulin, dessen elementäre Zusammensetzung nach CHITTENDEN und CUMMINS[2]) im Mittel die folgende ist: **C** 52,28: **H** 7,11; **N** 16,77; **S** 1,27 und **O** 22,03 p c. Scheidet sich das Myosin in Fasern aus, oder lässt man eine, mit einer minimalen Alkalimenge bereitete Myosinlösung auf dem Objektglase zu einer Gallerte eintrocknen, so kann das Myosin doppeltbrechend erhalten werden. Es hat die allgemeinen Eigenschaften der Globuline und ist dementsprechend unlöslich in Wasser aber löslich in verdünnten Salzlösungen wie auch in sehr verdünnten Säuren oder Alkalien, durch welche es leicht in Albuminat verwandelt wird. Es wird von NaCl, bis zur Sättigung eingetragen, wie auch von $MgSO_4$, bei einem Gehalte der Lösung an 94 p. c. kristallwasserhaltigem Salz, vollständig gefällt (HALLIBURTON). Das gefällte Myosin wird leicht unlöslich. Wie das Fibrinogen gerinnt das Myosin in kochsalzhaltiger Lösung bei etwa $+ 56^0$ C, unterscheidet sich aber von jenem dadurch, dass es unter keinen Umständen in Faserstoff übergeht. Die Gerinnungstemperatur soll übrigens nach CHITTENDEN und CUMMINS nicht nur für Myosin verschiedener Abstammung, sondern auch für ein und dasselbe Myosin in verschiedenen Salzlösungen eine etwas verschiedene sein.

Eigenschaften.

Die Darstellung des Myosins kann (nach HALLIBURTON) in der Weise geschehen, dass der Muskel erst mit einer 5-prozentigen Lösung von Magnesiumsulfat extrahiert wird. Das filtrierte Extrakt versetzt man dann mit so viel Magnesiumsulfat in Substanz, dass auf je 100 ccm Flüssigkeit etwa 50 g Salz kommen. Hierbei scheidet sich das sogenannte Paramyosinogen oder Muskulin aus. Die hiervon abfiltrierte Flüssigkeit wird nun mit so viel Magnesiumsulfat versetzt, dass in je 100 ccm Flüssigkeit 94 g Salz gelöst sind. Das nun sich ausscheidende Myosin wird abfiltriert, in Wasser mit Hilfe des verunreinigenden Salzes gelöst, durch Verdünnung mit Wasser gefällt und, wenn nötig, durch Auflösung in verdünnter Salzlösung und Ausfällung mit Wasser gereinigt. Das mit Wasser gefällte Myosin wird jedoch sehr bald unlöslich in verdünnter Salzlösung.

Darstelluug desMyosins.

Die ältere, vielleicht gewöhnlichste Darstellungsmethode besteht darin, dass man nach DANILEWSKY[3]) den Muskel mit Salmiaklösung von 5—10 p. c. extrahiert, durch starkes Verdünnen mit Wasser das Myosin aus dem Filtrate fällt, den Niederschlag wieder in Salmiaklösung auflöst und das Myosin aus dieser Lösung entweder durch Verdünnung mit Wasser oder durch Entfernung des Salzes mittelst Dialyse ausscheidet.

---

[1]) Zeitschr. f. physiol. Chem. **7**.

[2]) Studies from Yale College, New Haven **3**, 1889, S. 115.

[3]) Zeitschr. f. physiol. Chem. **5**, S. 158.

Als **Muskulin**[1]), von HALLIBURTON Paramyosinogen, von v. FÜRTH Myosin genannt, bezeichnet man eine Globulinsubstanz, welche bei verschiedenen Tieren nicht identisch ist, welche aber immer eine niedrige Gerinnungstemperatur, beim Frosche unterhalb 40°, bei Säugetieren 42—48° und bei Vögeln gegen + 51° zeigt. Es wird leichter als das Myosin von NaCl oder $MgSO_4$ (50 p. c. kristallwasserhaltigem Salz) vollständig gefällt. Nach v. FÜRTH wird es durch Ammoniumsulfat bei einer Konzentration von 12—24 p. c. Salz gefällt. Extrahiert man den toten Muskel mit Wasser, so geht das Muskulin zum Teil auch in Lösung über und kann durch vorsichtiges Ansäuern gefällt werden. Aus einer verdünnten Salzlösung scheidet es sich durch Dialyse aus. Das Muskulin geht leicht in eine unlösliche Modifikation über, die v. FÜRTH „Myosinfibrin" genannt hat. Das Muskulin wird von v. FÜRTH Myosin genannt, weil es nach ihm nichts anderes als Myosin sein soll. Da indessen das Muskulin eine niedrigere Gerinnungstemperatur und eine andere Fällbarkeit für Neutralsalze als die seit alters her Myosin genannte Substanz hat, kann Verf. einer solchen Ansicht nicht beipflichten.

Muskulin.

Myoglobulin. Nach dem Entfernen des Muskulins und des Myosins aus dem salzhaltigen Auszuge der Muskeln mittelst $MgSO_4$ kann das Myoglobulin durch Sättigung des Filtrates mit dem Salze ausgefällt werden. Es ist dem Serumglobulin ähnlich, gerinnt aber bei + 63° C (HALLIBURTON). Das Myoalbumin oder Muskelalbumin scheint mit dem Serumalbumin (Serumalbumin α nach HALLIBURTON) identisch zu sein und stammt wahrscheinlich nur von dem Blute oder der Lymphe her. Albumosen und Peptone scheinen nicht in dem frischen Muskel vorhanden zu sein.

Sonstige Eiweissstoffe des Muskels.

Nach dem vollständigen Entfernen sämtlicher in Wasser und Salmiaklösung löslichen Eiweisskörper des Muskels bleibt ein unlöslicher, in Salmiaklösung nur aufquellender Eiweisskörper zurück, welcher samt den übrigen unlöslichen Bestandteilen der Muskelfaser das „Muskelstroma" darstellt. Die Menge solcher Stromsubstanz wurde von DANILEWSKY mit der Art und Weise, wie die Muskeln arbeiten, in Verbindung gebracht. Er glaubte nämlich gefunden zu haben, dass die Muskeln eine grössere Menge dieser Substanz, der Menge des Myosins gegenüber, enthalten in dem Masse, wie ihre Kontraktion und Wiederausdehnung rascher geschieht, eine Angabe, deren Richtigkeit in neuerer Zeit von SAXL[2]) bestritten worden ist.

Muskelstroma.

Nach den Untersuchungen von J. HOLMGREN[3]) gehört die Stromsubstanz weder der Nukleoalbumin- noch der Nukleoproteidgruppe an. Ebensowenig ist sie als ein Glykoproteid anzusehen, denn sie gibt beim Sieden mit verdünnten Mineralsäuren keine reduzierende Substanz. Sie ähnelt am meisten den geronnenen Eiweissstoffen und löst sich in verdünntem Alkali zu Albuminat auf. Die elementäre Zusammensetzung ist fast dieselbe wie die des Myosins. Dass

Stromasubstanzen.

[1]) Da noch keine überzeugenden Gründe für die Identität des ursprünlich von KÜHNE als Myosin bezeichneten Globulins und des Paramyosinogens vorliegen, und da ferner die Anwendung des Namens Myosin für letztere Substanz leicht Verwirrung hervorrufen kann, hat Verf. keinen Grund gefunden, den ältesten Namen Muskulin (NASSE) zu verlassen.

[2]) HOFMEISTERS Beiträge **9**.

[3]) Vergl. Fussnote 1, S. 537.

auch die nach v. Fürth bei der Gerinnung des Plasmas entstehenden unlöslichen Stoffe, das Myofibrin und das Myosinfibrin, unter den Stromsubstanzen sich vorfinden, unterliegt wohl keinem Zweifel. Die sog. Stromasubstanz ist also zweifelsohne ein Gemenge von verschiedenen, beim Absterben des Muskels unlöslich gewordenen Eiweissstoffen, zu welchen, wenn der Muskel erst mit Wasser ausgelaugt wird, auch ein Teil des hierbei unlöslich gewordenen Myosins kommt. Mit dieser Auffassung stimmt auch die Beobachtung von Saxl an Kaninchenmuskeln, dass der frisch in Arbeit genommene Muskel von dem gesamten Eiweiss nur 11,5—21,6, p. c., der totenstarre Muskel dagegen 71,5—73.2 p. c. in unlöslicher Form enthält. Stromasubstanzen.

Zu den in Wasser und Neutralsalz nicht löslichen Eiweissstoffen gehört auch ein von Pekelharing nachgewiesenes, spurenweise vorkommendes, in schwach alkalihaltigem Wasser lösliches Nukleoproteid, welches wahrscheinlich von den spärlichen Muskelkernen stammt. Nach Bottazzi und Ducceschi[1]) ist die Herzmuskulatur reicher an Nukleoproteid als die Skelettmuskeln. Nukleoproteid.

Das Muskelsyntonin, welches durch Extraktion von Muskeln mit Salzsäure von 1 p. m. HCl gewonnen wird und welches nach K. Mörner eine geringere Löslichkeit, bezw. grössere Fällbarkeit als anderes Azidalbuminat zeigt, scheint nicht in dem Muskel präformiert vorzukommen. Das Mytolin Heubners[2]) ist denaturiertes Muskeleiweiss, gröstenteils Myosin, welches durch Alkalieinwirkung einen Teil seines Schwefels verloren hat.

Die *Eiweissstoffe des Muskelplasmas*. Wie oben bemerkt, hat man früher allgemein das Myosin als die geronnene Modifikation eines in dem Muskelplasma vorkommenden löslichen Eiweissstoffes angesehen. Wie in dem Blutplasma eine Muttersubstanz des Fibrins, das Fibrinogen, vorkommt, so hatte man auch in dem Muskelplasma eine Muttersubstanz des Myosins, ein lösliches Myosin oder ein Myosinogen, angenommen. Die Isolierung einer solchen Substanz ist jedoch nicht mit Sicherheit gelungen. Halliburton, welcher in den Muskeln eine dem Fibrinfermente verwandte, aber damit nicht identische, enzymähnliche Substanz, das „Myosinferment“, nachgewiesen hat, fand ferner, dass eine Lösung von gereinigtem Myosin in verdünnter Salzlösung (z. B. 5 p. c. $MgSO_4$), mit Wasser passend verdünnt, nach einiger Zeit gerinnt unter Sauerwerden der Flüssigkeit und unter Abscheidung von einem typischen Myosingerinnsel. Diese Gerinnung, welche durch Erwärmung wie auch durch Zusatz von Myosinferment beschleunigt wird, soll nach Halliburton ein mit der Gerinnung des Muskelplasmas analoger Vorgang sein. Nach diesem Forscher soll auch das Myosin, wenn es in Wasser mit Hilfe von einem Neutralsalz gelöst wird, in Myosinogen zurückverwandelt werden, während nach Verdünnung mit Wasser aus dem Myosinogen wieder Myosin hervorgehen soll. Das Muskulin (Paramyosinogen) wird nach Halliburton allerdings von dem Myosingerinnsel mit niedergerissen, hat aber nichts mit der Gerinnung zu tun, Myosinogen und Myosinferment.

[1]) Pekelharing, Zeitschr. f. physiol. Chem. **22**; Bottazzi u. Ducceschi, Zentralbl. f. Physiol. **12**.

[2]) Arch. f. exp. Path. u. Pharm. **53**.

denn das Myosingerinnsel entsteht auch bei Abwesenheit von Muskulin und das letztere geht nicht in Myosin über.

Abgesehen von Spuren von Globulin und Albumin, die vielleicht dem Muskelplasma selbst nicht angehören, enthält das letztere auch nach v. Fürth bei Säugetieren zwei Eiweissstoffe, nämlich das Muskulin (Myosin nach v. Fürth) und das Myogen.

Das Muskulin (Nasse) = Paramyosinogen (Halliburton) = Myosin (v. Fürth) macht etwa 20 p. c. von der Gesamteiweissmenge des Kaninchenmuskelplasmas aus. Seine Eigenschaften sind schon vorher besprochen worden, und es bleibt hier nur übrig zu bemerken, dass seine Lösungen beim Stehen sich trüben und einen in Salzlösungen unlöslichen Niederschlag, das „Myosinfibrin", absetzen.

Muskulin.

Das **Myogen** = Myosinogen (Halliburton) stellt die Hauptmasse 75—80 p. c. der Eiweissstoffe im Kaninchenmuskelplasma dar. Es scheidet sich aus seinen Lösungen durch Dialyse nicht aus und soll kein Globulin, sondern ein Eiweisskörper sui generis sein. Es gerinnt bei 55—65° C und ist bei Gegenwart von 26—40 p. c. Ammoniumsulfat fällbar. Von Essigsäure wird die Lösung nur bei Gegenwart von etwas Salz gefällt. Durch Alkalien wird es in ein Albuminat umgewandelt, welches von Salmiak gefällt wird. Das Myogen geht, besonders bei etwas höherer Temperatur wie bei Gegenwart von Salz, spontan in eine unlösliche Modifikation, das „Myogenfibrin", über. Als lösliche Zwischenstufe entsteht hierbei eine bei 30—40° C gerinnende Eiweissubstanz „lösliches Myogenfibrin", welches in reichlicher Menge in nativem Froschmuskelplasma sich vorfindet. Im Muskelplasma der Warmblüter kommt es nicht immer und dann nur in spärlicher Menge vor. Durch Salzfällung oder Diffusion kann man es zur Ausscheidung bringen. Die Annahme Halliburtons von der Wirkung eines besonderen Myosinfermentes hat v. Fürth nicht bestätigen können und er leugnet ferner die oft angenommene Analogie mit der Blutgerinnung. Als Unterschied zwischen dem Unlöslichwerden des Muskulins und des Myogens ist hervorzuheben, dass das Muskulin ohne lösliche Zwischenstufe in das Myosinfibrin übergeht.

Myogen.

Zur Darstellung des Myogens kann man nach v. Fürth das dialysierte und filtrierte Muskelplasma durch kurzdauerndes Erhitzen auf 52° C von den Resten des Muskulins befreien. In dem neuen Filtrate findet sich das Myogen, welches man mit Ammoniumsulfat ausfällen kann. Man kann auch das Muskulin erst durch Zusatz von 28 p. c, Ammoniumsulfat entfernen und dann aus dem Filtrate das Myogen durch Sättigen mit dem Salze ausfällen.

Darstellung des Myogens.

Stewart und Sollmann nehmen ebenfalls im wesentlichen nur zwei lösliche Eiweissstoffe in den Muskeln an. Der eine ist das Paramyosinogen, welches sie dem Myosin (v. Fürth) + dem löslichen Myogenfibrin gleich setzen. Der andere, den sie Myosinogen nennen, entspricht dem Myogen (v. Fürths) oder dem Myosinogen + Myoglobulin (Halliburtons). Es ist ein atypisches Globulin, welches bei 50—60° C gerinnt. Sowohl das Paramyosinogen wie das Myosinogen

soll leicht in eine unlösliche Modifikation, Myosin, übergehen. Das Myosin der genannten Forscher ist gleich dem Myosinfibrin + Myogenfibrin (v. FÜRTHS) und entspricht, wie es scheint, auch dem mit Paramyosinogen gemengten Myosin von HALLIBURTON. STEWART und SOLLMANNN weichen jedoch darin von dem letztgenannten Forscher ab, dass nach ihnen auch das Paramyosinogen koaguliert und in Myosin übergeführt wird. Das Myosin ist ferner nach ihnen eine in NaCl-Lösung unlösliche Substanz. Eiweissstoffe des Muskels.

Die Ansichten der verschiedenen Forscher differieren also wesentlich und die verwickelte Nomenklatur (mit dem Namen Myosin bezeichnet man mindestens drei verschiedene Dinge) erschwert sehr eine korrekte Wiedergabe der verschiedenen Ansichten[1]). Es sind hier fortgesetzte, eingehendere Untersuchungen sehr erwünscht.

Myoproteid hat v. FÜRTH einen, im Plasma von Fischmuskeln gefundenen, beim Sieden nicht gerinnenden, durch Essigsäure fällbaren Eiweissstoff, den er als ein Proteid betrachtet, genannt. Myoproteid.

Anknüpfend an die Arbeiten v. FÜRTHs hat PRZIBRAM Untersuchungen über das Vorkommen der Muskeleiweissstoffe bei verschiedenen Tierklassen ausgeführt. Das Myosin (v. FÜRTH) und Myogen kommen bei allen Wirbeltierklassen vor; bei Wirbellosen fehlte immer das letztgenannte. Das Myoproteid kommt, wenigstens in reichlicheren Mengen, nur bei Fischen vor. In nach Nervendurchschneidung entarteten Muskeln fand STEYRER[2]) in dem Muskelsafte regelmässig etwas mehr Muskulin und etwas weniger Myogen als in normalen Muskeln. Vorkommen der Muskeleiweissstoffe.

Muskelfarbstoffe. Dass die rote Farbe der Muskeln, selbst wenn die letzteren vollständig von Blut befreit worden, wenigstens zum Teil von Hämoglobin herrührt, ist unzweifelhaft. Wie K. MÖRNER gezeigt hat, ist das Muskelhämoglobin indessen nicht ganz identisch mit dem Bluthämoglobin. Die Angabe von MAC MUNN, dass in den Muskeln auch ein anderer, dem Hämochromogen verwandter, von ihm Myohämatin genannter Farbstoff präformiert vorkommen soll, haben andere Forscher (LEVY und MÖRNER), wenigstens für Muskeln höherer Tiere, nicht betstätigen können[3]). Dieser Farbstoff soll nach MAC MUNN auch in den Muskeln von Insekten, bei welchen kein Hämoglohin vorkommt, sich vorfinden. Der rotgelbe Farbstoff in den Muskeln des Lachses ist bisher nur wenig studiert worden. Muskelfarbstoffe.

In den Muskeln hat man verschiedene Enzyme gefunden. Zu diesen gehören (ausser Spuren von Fibrinferment und Myosinferment) die nur in geringer Menge vorkommenden Katalasen und Oxydasen, zu welchen letzteren vielleicht das umstrittene, seiner Natur nach unbekannte glykolytische Enzym (vergl. Kap. 8) zu rechnen ist. Man hat ferner ein amylolytisches und Enzyme.

[1]) Aus diesem Grunde kann Verf. auch nicht dafür einstehen, dass er die Arbeiten der verschiedenen Forscher richtig verstanden und korrekt wiedergegeben hat.

[2]) PRZIBRAM, HOFMEISTERS Beiträge **2**; STEYRER ebenda **4**.

[3]) Vergl. MAC MUNN, Phil. Trans. Roy. Soc. Part. 1. **177**, Journ. of Physiol. **8** und Zeitschr. f. physiol. Chem. **13**; LEVY ebenda **13**; K. MÖRNER, Nord. Med. Archiv, Festband 1897 und MALYs Jahresb. **27**.

ein proteolytisches Enzym (Hedin und Rowland)[1]) und endlich die bei der Harnsäurebildung und Harnsäurezerzetzung wirksamen hydrolysierenden und oxydierenden Enzyme (vergl. Kap. 15) gefunden.

Extraktivstoffe des Muskels.

Die **stickstoffhaltigen Extraktivstoffe** in den Muskeln höherer Tiere bestehen hauptsächlich aus Kreatin, im Mittel 1—5 p. m. in dem frischen, wasserhaltigen Muskel, und ferner aus den Purinbasen, Hypoxanthin und Xanthin nebst Guanin und Karnin, im allgemeinen grösstenteils Hypoxanthin. Die Purinbasen kommen jedoch wahrscheinlich zum Teil nicht als solche, sondern in zusammengesetzten Verbindungen vor. Die Menge des Purinbasenstickstoffes betrug nach Burian und Hall in frischem Fleisch von Pferd, Rind und Kalb, bezw. 0,55, 0,63 und 0,71 p. m. oder, als Hypoxanthin berechnet, 1,3—1,7 p. m. In embryonalen Rindermuskeln fand Kossel[2]) mehr Guanin als Hypoxanthin. Die Purinbasen entstehen im Muskel selbst und ihre Bildung, die auch in der Ruhe von statten geht, wird während der Arbeit stark vermehrt (Burian)[3]).

Extraktivstoffe.

Unter den, wie es scheint, regelmässig vorkommenden stickstoffhaltigen Extraktivstoffen sind ferner zu erwähnen die Phosphorfleischsäure, die vielleicht zu ihr in Beziehung stehende Inosinsäure, das Karnosin, das Karnitin und vielleicht auch andere, im Fleischextrakt neulich gefundene, später zu erwähnende Stoffe.

Extraktivstoffe.

Zu den Extraktivstoffen gehören ferner die von Limpricht in dem Fleische einiger Zypriniden gefundene, stickstoffhaltige Protsäure, während dagegen das von J. Thesen im Fischfleisch gefundene Isokreatinin nach Poulsson, Schmidt und Korndörfer nichts anderes als unreines Kreatinin ist[4]). In den Muskeln sind ferner spurenweise, in einigen Fällen nur bei einzelnen Tierarten, Harnsäure, Harnstoff, Taurin und Leuzin gefunden worden. Hinsichtlich der Menge dieser verschiedenen Extraktivstoffe in den Muskeln kommen jedoch, wie Krukenberg u. Wagner[5]) gezeigt haben, bei verschiedenen Tieren grosse Verschiedenheiten vor. Es enthalten also die Muskeln reichliche Mengen Harnstoff bei Haien und Rochen, Harnsäure bei Alligatoren, Taurin bei Kephalopoden, Glykokoll bei Gasteropoden und Kreatinin besonders bei Fischen usw. Hinsichtlich des Vorkommens von Harnstoff in den Muskeln der höheren Tiere sind die Angaben etwas streitig. Nach Kaufmann und Schöndorff ist der Harnstoff ein regelmässiger Muskelbestandteil, was allerdings von Nencki und Kowarski bestritten, später aber von Brunton-Blaikie[6]) bestätigt wurde.

---

[1]) Hedin u. Rowland, Zeitschr. f. physiol. Chem. **32**.

[2]) Burian u. Hall, Zeitschr. f. physiol. Chem. **38**; Kossel ebenda **8**, S. 408.

[3]) Ebenda **43**.

[4]) Vergl. Limpricht, Annal. d. Chem. u. Pharm. **127** und Thesen, Zeitschr. f. physiol. Chem. **24**; Poulsson, Arch. f. exp. Path. u. Pharm. **51**; Schmidt u. Korndörfer, ebenda **51**.

[5]) Zeitschr. f. Biol. **21**. Vergl. ferner M. Henze, Zeitschr. f. physiol. Chem **43**; Mendel, Hofmeisters Beiträge **5**; Kelly ebenda **5**.

[6]) Kaufmann, Arch. de Physiol. (5) **6**; Schöndorff, Pflügers Arch. **62**; Nencki u. Kowarski, Arch. f. exp. Path. u. Pharm. **36**; Brunton-Blaikie, Journ. of Physiol. **23**; Supplbd.

Die obigen Purinbasen (mit Ausnahme von dem Karnin) sind schon in dem vorigen (S. 181—184) abgehandelt worden, und es muss also unter den Extraktivstoffen in erster Linie hier das Kreatin besprochen werden.

Kreatin, $C_4H_9N_3O_2$, oder Methylguanidinessigsäure,

$$C\begin{cases} NH_2 \\ =NH \\ N(CH_3).CH_2.COOH \end{cases}$$

, kommt in den Muskeln der Rückgratstiere in wechselnder Menge bei verschiedenen Tieren, 1,4—5 p. m., aber in grösster Menge bei Vögeln vor. Das Kreatin ist auch in Gehirn, Blut, Transsudaten, Amniosflüssigkeit und bisweilen auch im Harne gefunden worden. Es kann synthetisch aus Zyanamid und Sarkosin (Methylglykokoll) dargestellt werden. Beim Sieden mit Barytwasser zersetzt es sich unter Wasseraufnahne und liefert dabei Harnstoff, Sarkosin und einige andere Produkte. Wegen dieses Verhaltens hat man oft in dem Kreatin eine Vorstufe bei der Harnstoffbildung im Organismus sehen wollen. Beim Sieden mit Säure geht das Kreatin unter Wasseraustritt leicht in das entsprechende Anhydrid, das Kreatinin, $C_4H_7N_3O$, über, welches seinerseits umgekehrt durch Einwirkung von Alkali in Kreatin zurückverwandelt wird.

Kreatin.

Die Frage nach der Beziehung des Kreatins zu dem Kreatinin innerhalb des Tierkörpers ist strittig und hängt auf das innigste mit der Frage von der Rolle des Kreatinins bei dem Eiweissstoffwechsel überhaupt zusammen. Da diese Frage besser im Zusammenhange mit der Kreatinin- und Kreatinausscheidung durch den Harn (Kap. 15) abgehandelt wird, sollen hier nur die mehr direkten Beziehungen des Kreatins zu dem Muskel und dessen Stoffwechsel besprochen werden.

Kreatin und Kreatinin im Stoffwechsel.

Ein besonderes Interesse in dieser Hinsicht bietet — ausser den unten zu besprechenden Beziehungen des Kreatins zu der Muskelarbeit — die Frage nach dem Vorkommen von freiem, bezw. gebundenem Kreatin im Muskel. Nachdem Urano auf Grund seiner Dialyseversuche es wahrscheinlich gemacht hatte, dass das Kreatin im Muskel nicht frei sondern als eine labile, nicht dialysierbare Verbindung vorkommt, glaubten dann namentlich Gottlieb und Stangassinger in verschiedenen Arbeiten den Nachweis führen zu können, dass bei der Autolyse von Muskeln und anderen Organen Kreatin zuerst gebildet wird, um dann durch besondere Stoffe von enzymatischer Natur erst in Kreatinin übergeführt und darauf zersetzt zu werden. Seemann[1]) behauptet sogar, durch eine drei Monate dauernde Autolyse 2—3 mal, und nach Zusatz von kreatininfreier Gelatine sogar 4 mal soviel Kreatinin wie direkt aus den Muskeln erhalten zu haben (was nicht zugunsten einer starken enzymatischen Kreatininzerstörung während der Autolyse spricht), und er nimmt eine Entstehung des

Neubildung und Zerstörung von Kreatinin.

[1]) F. Urano, Hofmeisters Beiträge **9**; Gottlieb u. Stangassinger, Zeitschr. f. physiol. Chem. **52** (u. **55**), Stangassinger ebenda **55**; J. Seemann, Zeitschr. f. Biol. **49**; A. Rothmann, Zeitschr. f. physiol. Chem. **57**; Hoogenhuyze u. Verploegh ebenda **57**; E. Mellanby, Journ. of Physiol. **36**.

Kreatins (bezw. Kreatinins) aus dem Eiweiss an. Für eine Neubildung von Kreatin aus einer Vorstufe desselben sprechen auch die Autolyseversuche von Rothmann, welche, ebenso wie neuere Versuche von van Hoogenhuyze und Verploegh die enzymatische Umsetzung des Kreatins und Kreatinins wahrscheinlich machen. Mellanby leugnet dagegen entschieden sowohl eine Neubildung von Kreatin wie eine Zerstörung desselben bei vollkommen bakterienfreier Autolyse. Es dürfte schwer sein, aus den Autolyseversuchen bindende Schlüsse zu ziehen; die Durchblutungsversuche von Gottlieb und Stangassinger[1]) an Nieren und Lebern von Hunden sprechen jedoch nicht nur für die Fähigkeit dieser Organe, das Kreatin abzubauen, sondern auch für eine Neubildung von Kreatin in der Leber. Fortgesetzte Untersuchungen sind jedoch sehr wünschenswert.

Organ der Kreatinbildung.

Über das Organ der Kreatinbildung ist man ebenfalls nicht einig. Auf Grund der neueren Untersuchungen wird aber allgemein angenommen, dass die Leber hierbei eine wichtige Rolle spielt. Auch mehrere andere Organe kommen hierbei in Betracht, und in erster Linie die Muskeln. Nach Mellanby wird das Kreatinin wahrscheinlich in der Leber gebildet, in den Muskeln zu Kreatin umgewandelt und dort als solches aufgestapelt.

Eigenschaften und Verhalten.

Das Kreatin kristallisiert in harten, farblosen, monoklinen Prismen, welche bei 10 ° C das Kristallwasser verlieren. Bei Zimmertemperatur löst es sich in 74 Teilen Wasser und 9419 Teilen absolutem Alkohol. In der Wärme löst es sich leichter. Die Wasserlösung reagiert neutral. Von Äther wird es nicht gelöst. Kocht man eine Kreatinlösung mit gefälltem Quecksilberoxyd, so wird letzteres, besonders bei Gegenwart von Alkali, zu Hg reduziert und es entstehen Oxalsäure und das widrig riechende Methyluramin (Methylguanidin). Die Lösung von Kreatin in Wasser wird nicht von Bleiessig gefällt, gibt aber mit Quecksilberoxydnitrat, wenn man die saure Reaktion abstumpft, einen weissen, flockigen Niederschlag. Kocht man das Kreatin eine Stunde lang mit verdünnter Salzsäure, so setzt es sich in Kreatinin um und kann durch die Reaktionen desselben erkannt werden. Durch Kochen mit Formaldehyd kann es in leicht kristallisierendes Dioxymethylenkreatinin übergeführt werden (Jaffe)[2]).

Darstellung des Kreatins aus Fleisch.

Die Darstellung und der Nachweis des Kreatins geschehen am häufigsten nach der folgenden, von Neubauer[3]) zur Darstellung von Kreatin aus Muskeln angegebenen Methode. Das fein zerhackte Fleisch extrahiert man mit der gleichen Gewichtsmenge Wasser bei + 50—55° C während 10 bis 15 Minuten, presst aus und extrahiert von neuem mit Wasser. Aus den vereinigten Auszügen entfernt man das Eiweiss so weit als möglich durch Koagulation in der Siedehitze, fällt das Filtrat durch vorsichtigen Zusatz von Bleiessig, entbleit das neue Filtrat mit H_2S und konzentriert dann vorsichtig auf ein kleines Volumen. Das nach einigen Tagen auskristallisierte Kreatin sammelt man auf dem Filtrum, wäscht mit Alkohol von 88 p. c. nach und reinigt, wenn nötig, durch Umkristal-

[1]) Zeitschr. f. physiol. Chem. **55**.
[2]) Ber. d. d. chem. Gesellsch. **35**.
[3]) Zeitschr. f. analyt. Chem. **2** u. **6**.

lisieren. Die quantitative Bestimmung des Kreatins geschieht gewöhnlich durch Überführung in Kreatinin (vergl. Kap. 15).

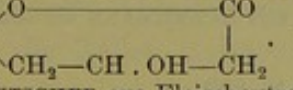
Karnin, $C_7H_8N_4O_3 + H_2O$, hat WEIDEL eine von ihm in amerikanischem Fleischextrakt gefundene Substanz genannt. Das Karnin ist von KRUKENBERG und WAGNER auch in Froschmuskeln und Fischfleisch und von POUCHET im Harne gefunden worden. Das Karnin, welches durch Oxydationsmittel in Hypoxanthin übergeführt werden kann, soll nach HAISER und WENZEL[1]) wahrscheinlich nur ein äquimolekulares Gemenge von Hypoxanthin mit einem, von ihnen Inosin genannten, kristallisierenden, durch Säurewirkung in Hypoxanthin und Pentose leicht spaltbaren Pentosid von der Formel $C_{10}H_{12}N_4O_5$ sein. Karnin.

Das Karnin hat man in weissen kristallinischen Massen erhalten. Es ist sehr schwerlöslich in kaltem Wasser, leichtlöslich dagegen in warmem. In Alkohol und Äther ist es unlöslich. Von warmer Salzsäure wird es gelöst und liefert ein in glänzenden Nadeln kristallisierendes Salz, welches mit Platinchlorid eine Doppelverbindung gibt. Von Silbernitrat wird eine wässerige Lösung gefällt, der Niederschlag löst sich aber weder in Ammoniak noch in warmer Salpetersäure. Das Karnin gibt nicht die sogenannte WEIDELsche Xanthinreaktion. Die wässerige Lösung wird von basischem Bleiazetat gefällt, beim Sieden kann jedoch die Bleiverbindung gelöst werden. Eigenschaften und Verhalten.

Die Methode zur Darstellung des Karnins ist in den Hauptzügen folgende. Das mit Wasser verdünnte Fleischextrakt wird mit Barytwasser vollständig gefällt. Das Filtrat fällt man mit Bleiessig, den Bleiessigniederschlag kocht man mit Wasser aus, filtriert heiss, leitet Schwefelwasserstoff ein, filtriert vom Schwefelblei ab und konzentriert stark. Die konzentrierte Lösung wird mit Silbernitrat vollständig gefällt, der gewaschene Niederschlag mit Ammoniak von Chlorsilber befreit und darauf das Karninsilberoxyd in heissem Wasser mit Schwefelwasserstoff behandelt.

Karnosin, $C_9H_{14}N_4O_3$, ist eine von GULEWITSCH und AMIRADŽIBI aus Fleischextrakt isolierte, in Wasser leicht lösliche, in flachen Nadeln kristallisierende Base, die von Phosphorwolframsäure und von Silbernitrat mit überschüssigem Barythydrat gefällt wird und eine in sechsseitigen Tafeln kristallisierende Kupferverbindung gibt. Das Karnosin, welches nach KRIMBERG auch in dem frischen Fleische, in einer Menge von 1,3 p. m. vorkommt, ist nach GULEWITSCH wahrscheinlich ein Histidinderivat, welches mit dem von KUTSCHER aus Fleischextrakt isolierten Ignotin identisch ist. Nach KUTSCHER[2]) sollen diese Extraktivstoffe eher isomere Stoffe sein. Karnosin.

Karnitin, $C_7H_{15}NO_3$ ist eine andere, von GULEWITSCH und KRIMBERG aus dem Fleischextrakte isolierte, stark alkalisch reagierende, in Wasser äusserst leicht lösliche Base, welche nach KRIMBERG auch im frischen Fleische vorkommt. Das Karnitin ist nach KRIMBERG[3]) ein Trimethylaminderivat und wahrscheinlich Trimethyloxybutyrobetain von der Formel



. Es ist nach ihm ferner sehr wahrscheinlich identisch mit dem von KUTSCHER aus Fleischextrakt dargestellten Novain, welches ebenfalls ein Trimethylaminderivat ist. Das Karnitin gibt kristallisierende Doppelverbindungen mit Platin-, Gold- und Quecksilberchlorid, unter welchen Verbindungen besonders die folgende $C_7H_{15}NO_3 2HgCl_2$ mit dem Schmelzpunkte 196—197° zur Isolierung der Base geeignet sein soll. Karnitin.

[1]) WEIDEL, Annal. d. Chem. u. Pharm. **158**; KRUKENBERG u. WAGNER, Sitz.-Ber. d. Würzb. phys.-med. Gesellsch. 1883; POUCHET, zit. nach NEUBAUER-HUPPERT, Analyse des Harns, 10. Aufl., S. 335; F. HAISER u. F. WENZEL, Monatsh. f. Chem. **29**.

[2]) GULEWITSCH u. ADMIRADZIBI, Zeitschr. f. physiol. Chem. **30**; GULEWITSCH ebenda **50**, **51** u. **52**; KRIMBERG ebenda **48**; KUTSCHER ebenda **50** u. **51**.

[3]) GULEWITSCH u. KRIMBERG, Zeitschr. f. physiol. Chem. **45**; KRIMBERG ebenda **49**, **50**, **53**, **56**.

Extraktivstoffe.

Aus dem LIEBIGschen Fleischextrakte hat KUTSCHER, ausser den schon genannten Stoffen Ignotin und Novain, mehrere andere Stoffe, nämlich das Neosin, $C_6H_{17}NO_2$, welches nach ihm und ACKERMANN ein Homologes des Cholins sein soll, Vitiatin (als das Goldsalz $C_5H_{14}N_6 . 2HCl . 2AuCl_3$), Karnomuskarin, Methylguanidin (auch von GULEWITSCH gefunden), das Oblitin, $C_{18}H_{38}N_2O_5$, welches wahrscheinlich zwei Novaingruppen enthält, was mit einer Annahme KRIMBERGS[1]) gut übereinstimmt, und ferner auch Cholin und Neurin isoliert. ZUNZ[2]) hat aus frischem Fleisch die drei sog. Hexonbasen und ausserdem Leuzin, Asparagin- und Glutaminsäure isolieren können, und MICKO[3]) fand im Fleischextrakt sehr kleine Mengen Alanin, Glutaminsäure, Taurin und Inosit, aber keine Dipeptide. Im Fischfleisch fand A. SUWA[4]) Kreatin, Kreatinin und Methylguanidin, aber nicht die vielen von KUTSCHER in Fleischextrakt gefundenen Stoffen. Im Krabbenextrakte fanden KUTSCHER und ACKERMANN[5]) kein Kreatin und Kreatinin, aber unter anderen Stoffen Betain und zwei neue Basen Crangitin $C_{13}H_{20}N_2O_4$ und Crangonin $C_{13}H_{26}N_2O_3$.

Die von ETARD und VILA durch Hydrolyse aus Kalbfleisch isolierte, Muskulamin genannte Base ist nach POSTERNAK[6]) nichts anderes als Kadaverin.

Die **Inosinsäure** ist schon im Kap. 3 abgehandelt worden. Zu den stickstoffhaltigen Extraktivstoffen sind auch zu rechnen die von GAUTIER[7]) entdeckten, nur in äusserst geringer Menge vorkommenden, sog. Leukomaine: Xanthokreatinin, $C_5H_{10}N_4O$, Crusokreatinin, $C_5H_8N_4O$, Amphikreatin, $C_9H_{19}N_7O_4$, und Pseudoxanthin, $C_4H_5N_5O$.

Leukomaine

Zur Analyse des Fleisches und besonders zum Nachweis und zur Trennung der verschiedenen Extraktivstoffe desselben ist eine systematische Methode von GAUTIER[8]) ausgearbeitet worden, bezüglich deren wie auch bezüglich der Methoden zur Verarbeitung des Fleischextraktes nach KUTSCHER auf die Orginalarbeiten verwiesen werden muss.

Phosphorfleischsäure[9]) ist eine komplizierte, von SIEGFRIED zuerst aus dem Fleischextrakte isolierte Substanz, die als Spaltungsprodukte Fleischsäure, welche mit dem Antipepton identisch oder ihm nahe verwandt ist, Bernsteinsäure, Paramilchsäure, Kohlensäure, Phosphorsäure und eine Kohlehydratgruppe liefert. Sie steht nach SIEGFRIED in naher Beziehung zu den Nukleinen, und da sie Pepton (Fleischsäure) gibt, wird sie von ihm als Nukleon bezeichnet. Die Phosphorfleischsäure kann aus den enteiweissten Extrakten der Muskeln als Eisenverbindung „Carniferrin“ ausgefällt werden. Aus dem Stickstoffgehalte dieser Verbindung kann man nach BALKE und IDE durch Multiplikation mit dem Faktor 6,1237 die Menge der Phosphorfleischsäure, als Fleischsäure berechnet, bestimmen. In dieser Weise fand SIEGFRIED in Hundemuskeln in der Ruhe 0,57—2,4 p. m. und M. MÜLLER in Muskeln von Erwachsenen 1—2 p. m. und in solchen von Neugeborenen bis zu höchstens 0,57 p. m. Fleischsäure. Bei den Austern kommt nach CAVAZZANI das Nukleon in viel bedeutenderer Menge vor, im Mittel 3,725 p. m. Es findet sich auch, wie er mit MANICARDI gefunden hat, im Pflanzenreiche. Die Phosphorfleischsäure hat nach SIEGFRIED eine etwas schwankende Zusammensetzung und dürfte noch nicht in reinem Zustande dargestellt sein. Sie ist nach SIEGFRIED ein Energiestoff der Muskeln, der bei der Arbeit verbraucht wird. Durch ihre Fähigkeit, lösliche Salze mit den alkalischen Erden wie auch eine in Alkalien lösliche Eisenverbindung zu bilden, hat sie ferner die Aufgabe, ein Transportmittel für diese Stoffe im Tierkörper zu sein.

Phosphorfleischsäure.

Zur Darstellung der Phosphorfleischsäure scheidet man aus dem enteiweissten Extrakte erst die Phosphate mit $CaCl_2$ und NH_3 ab. Aus dem Filtrate fällt man mit Eisenchlorid im Sieden die Säure als Carniferrin aus.

---

[1]) KUTSCHER, Zeitschr. f. Unters. d. Nahrungs- u. Genussmittel **10**, **11**, Zentralbl. f. Physiol. **19** u. **21**, Zeitschr. f. physiol. Chem. **48**, **49**, **50**, **51**, mit ACKERMANN ebenda **56**; GULEWITSCH ebenda **47**; KRIMBERG ebenda **56**.

[2]) ZUNZ, nach Referat im Zentralbl. f. Physiol. **18**, S. 852.

[3]) Zeitschr. f. physiol. Chem. **56**.

[4]) Zentralbl. f. Physiol. **22**, S. 307.

[5]) Zeitschr. f. Unters. d. Nahrungs- u. Genussmittel **13** u. **14**.

[6]) ETARD u. VILA, Compt. Rend. **135**; POSTERNAK ebenda **135**.

[7]) Vergl. MALYs Jahresb. **16**, S. 523.

[8]) Ebenda **22**, S. 335.

[9]) Hinsichtlich der Fleischsäure und Phosphorfleischsäure vergl. man die Arbeiten von SIEGFRIED, Arch. f. (Anat. u.) Physiol. 1894, Ber. d. d. Chem. Gesellsch. **28** und Zeitschr. f. physiol. Chem. **21** u. **28**; M. MÜLLER ebenda **22**; KRÜGER ebenda **22** u. **28**; BALKE u. IDE ebenda **21** und BALKE ebenda **22**; MACLEOD ebenda **28**; E. CAVAZZANI, Zentralbl. f. Physiol. **18**, S. 666; PANELLA, MALYs Jahresb. **34**.

Die **stickstofffreien Extraktivstoffe** des Muskels sind Inosit, Glykogen, Zucker und Milchsäure.

Inosit, $C_6H_{12}O_6 + H_2O = C_6H_6(OH)_6 + H_2O$. Dieser, von SCHERER entdeckte Stoff ist kein Kohlehydrat, sondern gehört, wie MAQUENNE[1]) gezeigt hat, zu den hydroaromatischen Verbindungen und ist ein Hexahydroxybenzol. Dass er in einer gewissen Beziehung zu den Kohlehydraten steht, scheint jedoch daraus hervorzugehen, dass NEUBERG aus dem Inosit durch Destillation mit Phosphorsäureanhydrid etwas Furfurol erhielt, und dass ferner P. MAYER[2]) nach Einführung von Inosit per Os beim Kaninchen Gärungsmilchsäure im Harne fand. Schon früher war es übrigens bekannt, dass der Inosit in Milchsäuregärung übergehen kann. Die dabei auftretende Milchsäure sollte nach HILGER Fleischmilchsäure, nach VOHL[3]) dagegen Gärungsmilchsäure sein. Inosit.

Der Inosit ist in Muskeln, Leber, Milz, Leukozyten, Nieren, Nebennieren, Lungen, Gehirn und Hoden, in pathologischen und spurenweise auch in normalem Harne gefunden worden. ROSENBERGER suchte es wahrscheinlich zu machen, dass bei gewissen Tieren (Kaninchen) und Organen (z. B. Muskeln) nicht fertiger Inosit, sondern ein Inositogen vorkommt, aber diese Behauptung ist nicht hinreichend begründet und sie ist von STARKENSTEIN[4]) bestritten worden. Im Pflanzenreiche kommt der Inosit sehr verbreitet vor, besonders in unreifen Früchten der grünen Schnittbohnen (Phaseolus vulgaris), weshalb er auch Phaseomannit genannt worden ist. WINTERSTEIN fand im Pflanzenreiche eine phosphorhaltige Verbindung, welche als Zersetzungsprodukt Inosit liefert, und deren Mg- und Ca-Verbindung Phytin genannt wird. POSTERNAK betrachtete diesen Stoff als eine Anhydrooxymethylendiphosphorsäure. Nach den Spaltungsversuchen von WINTERSTEIN wie auch nach der Beobachtung von SUZUKI, YOSHIMURA und TAKAISHI[5]) über das Vorkommen in Reiskleie von einem besonderen Enzym, einer „Phytase", welche das Phytin in Inosit und Phosphorsäure spaltet, scheint aber dieser Stoff eher eine Inositphosphorsäure zu sein. Der Inosit findet sich bei den Pflanzen, besonders in den sich entwickelnden Organen (MEILLÈRE) und nach STARKENSTEIN[6]) kommt er in den Organen junger Tiere in grösserer Menge als in denen älterer Tiere vor. Hierdurch wird es wahrscheinlich, dass der Inosit kein Abfallsprodukt des Stoffwechsels, sondern ein für die Entwickelung der Zellen bedeutungsvoller Stoff ist. Vorkommen des Inosits.

[1]) Bull. soc. chem. (2) **47** u. **48**; Compt. Rend. **104**.

[2]) NEUBERG, Bioch. Zeitschr. **9**; P. MAYER ebenda **9**.

[3]) HILGER, Annal. d. Chem. u. Pharm. **160**; VOHL, Ber. d. d. chem. Gesellsch. **9**.

[4]) FR. ROSENBERGER, Zeitschr. f. physiol. Chem. **56**, **57** u. **58**; E. STARKENSTEIN ebenda **58**.

[5]) WINTERSTEIN, Ber. d. d. chem. Gesellsch. **30**, und Zeitschr. f. physiol. Chem. **58**; POSTERNAK, Contribution a l'étude chim. de l'assimilation chlorophyllienne. Revue générale botanique Tom. **12** (1900), und Compt. Rend. **137**; U. SUZUKI, K. YOSHIMURA u. M. TAKAISHI, Bull. agric. Univers. Tokyo **7**.

[6]) G. MEILLÈRE, Journ. d. Chim. et Pharm. (6) **28**; STARKENSTEIN, Zeitschr. f. exp. Path. u. Therap. **5**.

Der Inosit, welcher fast ausnahmslos inaktiver Mesoinosit ist, kristallisiert in grossen, farblosen, rhomboedrischen Kristallen des monoklinoedrischen Systems oder, in weniger reinem Zustande und wenn nur kleine Mengen kristallisieren, in blumenkohlartig gruppierten feinen Kristallen. Das Kristallwasser entweicht bei 110° C, wie auch beim längeren Liegen der Kristalle an der Luft. Die letzteren verwittern dabei, werden undurchsichtig und milchweiss. Die getrockneten Kristalle schmelzen bei 225° C. Der Inosit löst sich in 7,5 Teilen Wasser von Zimmertemperatur; die Lösung schmeckt süsslich. In starkem Alkohol wie in Äther ist der Inosit unlöslich. Er löst Kupferoxydhydrat in alkalischer Flüssigkeit, reduziert es aber beim Sieden nicht. Der MOORESchen Probe oder der BÖTTGER-ALMÈNschen Wismutprobe gegenüber verhält er sich negativ. Mit Bierhefe vergärt er nicht, kann aber in Milchsäure- und Buttersäuregärung übergehen. Von überschüssiger Salpetersäure wird der Inosit zu Rhodizonsäure oxydiert und hierauf beruhen folgende Reaktionen.

Eigenschaften und Verhalten.

Dampft man etwas Inosit mit Salpetersäure auf einem Platinblech zur Trockne ein, versetzt den Rückstand mit Ammoniak und einem Tropfen Chlorkalziumlösung und dampft von neuem vorsichtig zur Trockene ein, so erhält man einen schönen rosaroten Rückstand (Inositprobe von SCHERER). Verdunstet man eine Inositlösung bis fast zur Trockne und befeuchtet den Rückstand mit ein wenig Merkurinitratlösung, so erhält man beim Eintrocknen einen gelblichen Rückstand, welcher bei stärkerem Erhitzen schön rot wird. Die Färbung verschwindet beim Erkalten, kommt jedoch bei gelindem Erwärmen wieder zum Vorschein (GALLOIS' Inositprobe). Neue Inositreaktionen sind von DENIGÈS[1]) ausgearbeitet worden.

Inositreaktionen.

Um den Inosit aus einer Flüssigkeit oder aus dem wässerigen Auszuge eines Gewebes darzustellen, entfernt man erst das Eiweiss durch Koagulation in der Siedehitze. Das Filtrat wird mit Bleizucker gefällt, das neue Filtrat mit Bleiessig gekocht und dann 24—28 Stunden stehen gelassen. Der so erhaltene Niederschlag, welcher sämtlichen Inosit enthält, wird in Wasser mit H_2S zerlegt. Das Filtrat wird stark konzentriert, mit 2—4 Vol. heissem Alkohol versetzt und die Flüssigkeit von den dabei gewöhnlich sich ausscheidenden, zähen oder flockigen Massen rasch getrennt. Scheiden sich nun innerhalb 24 Stunden aus der Flüssigkeit keine Kristalle ab, so setzt man Äther bis zur milchigen Trübung zu und lässt stehen. Bei Gegenwart von einer genügenden Menge von Äther setzen sich innerhalb 24 Stunden Inositkristalle ab, die aus ein wenig siedendem Wasser unter Zusatz von 2—4 Vol. Alkohol umkristallisiert werden. Abänderungen und Verbesserungen der Methoden zum Nachweis und Bestimmung des Inosits haben MEILLÈRE[2]) u. a. angegeben.

Darstellung des Inosits.

Scyllit ist nach JOH. MÜLLER[3]) ein dem Inosit isomerer Stoff, den man schon längst besonders in Nieren, Leber und Milz der Plagiostomen gefunden hat. Der Scyllit kristallisiert in glänzenden Prismen, löst sich in Wasser 1 : 100 bei 18° C, ähnelt sehr dem Inosit in seinen Reaktionen, hat aber einen bedeutend höheren Schmelzpunkt, gegen 360° C.

Scyllit.

[1]) Compt. rend. soc. biol. **62**.

[2]) Compt. rend. soc. biol. **60**, und Journ. d. Chim. et de Pharm. (6) **24**; vergl. auch STARKENSTEIN, Zeitschr. f. exp. Path. u. Ther. **5**.

[3]) Ber. d. d. chem. Gesellsch. **40**.

Das Glykogen ist ein regelmässiger Bestandteil des lebenden Muskels, während es in dem toten fehlen kann. Die Menge des Glykogens ist in den verschiedenen Muskeln desselben Tieres eine verschiedene. Bei Katzen hat Böhm bis zu 10 p. m. Glykogen in den Muskeln gefunden und er fand eine kleinere Menge davon in den Muskeln der Extremitäten als in denjenigen des Rumpfes. Moscati fand in Menschenmuskeln als Mittel 4 p. m. und Schöndorff[1]) hat in Hundemuskeln als Maximum 37,2 p. m. Glykogen gefunden. Die Angaben über den Glykogengehalt des Herzens divergieren etwas; wenn man aber das Herz im allgemeinen etwas ärmer an Glykogen als die übrige Muskulatur gefunden hat, dürfte der Unterschied jedenfalls nicht gross sein und durch das leichtere Verschwinden des Glykogens aus dem Herzen sowohl nach dem Tode wie im Hunger und bei starker Arbeit zu erklären sein (Boruttau, Jensen)[2]). Die Arbeit und die Nahrung üben einen grossen Einfluss auf den Glykogengehalt aus. Bei nüchternen Tieren fand Böhm 1—4 p. m. Glykogen in den Muskeln, nach Aufnahme von Nahrung dagegen 7—10 p. m. Wie schon in dem vorigen (Kap. 8) bemerkt wurde, soll bei der Arbeit, beim Hungern oder bei Mangel an Kohlehydraten in der Nahrung das Glykogen früher aus der Leber als aus den Muskeln schwinden.

Muskelglykogen.

Der Muskelzucker, welcher höchstens spurenweise in dem lebenden Muskel vorkommt und welcher wahrscheinlich nach dem Tode des Muskels aus dem Muskelglykogen entsteht, ist zum Teil Traubenzucker (Panormoff), hauptsächlich besteht er aber nach Osborne und Zobel[3]) aus Maltose, woneben auch etwas Dextrin vorkommt.

Muskelzucker.

Milchsäuren. Unter den Oxypropionsäuren der Formel $C_3H_6O_3$ ist eine, die Äthylenmilchsäure, im Tierkörper nicht gefunden worden und sie hat überhaupt kein physiologisch-chemisches Interesse. Ein solches knüpft sich nur an die α-Oxypropionsäure, die Äthylidenmilchsäure, $\begin{matrix}CH_3\\ CH(OH)\\ COOH\end{matrix}$ an, von der es drei physikalische Isomerien gibt. Diese drei Äthylidenmilchsäuren sind die gewöhnliche, optisch inaktive Gärungsmilchsäure, die rechtsdrehende Paramilchsäure oder Fleischmilchsäure und die von Schardinger durch Garung von Rohrzucker mittelst einer besonderen Art von Bazillen erhaltene Linksmilchsäure. Diese letztere, welche Blachstein in Kulturen des Gaffkyschen Typhusbazillus in einer Lösung von Zucker und Pepton nachweisen konnte und die übrigens von verschiedenen Vibrionen gebildet wird[4]), braucht hier nicht des näheren besprochen zu werden.

Milchsäuren.

[1]) Böhm, Pflügers Arch. **23**, S. 44; Schöndorff ebenda **99**; G. Moscati, Hofmeisters Beiträge **10**.

[2]) Boruttau, Zeitschr. f. physiol. Chem. **18**; Jensen ebenda **35**.

[3]) Panormoff, Zeitschr. f. physiol. Chem. **17**; Osborne u. Zobel, Journ. of Physiol. **29**.

[4]) Vergl. Schardinger, Monatsh. f. Chem. **11**; Blachstein, Arch. des scienc. biol. de St. Pétersbourg **1**, S. 199; Kuprianow, Arch. f. Hyg. **19** und Gosio ebenda **21**; Herzog u. Hörth, Zeitschr. f. physiol. Chem. **60**.

Die Gärungsmilchsäure, welche aus dem Milchzucker beim Sauerwerden der Milch und bei saurer Gärung anderer Kohlehydrate entsteht, glaubt man in kleiner Menge in den Muskeln (Heintz), in der grauen Gehirnsubstanz (Gscheidlen) und im diabetischen Harne gefunden zu haben. Das phsyiologische Vorkommen von Gärungsmilchsäure in Gehirn (und anderen Organen) ist jedoch sehr zweifelhaft und ist in neuerer Zeit von Moriya[1]) bestritten worden. Während der Verdauung findet sich diese Säure im Magen- und im Darminhalte und, als Alkalilaktat, im Chylus. Die Paramilchsäure ist jedenfalls die eigentliche Milchsäure des Fleischextraktes und sie allein ist in toten Muskeln sicher gefunden worden. Diejenige Milchsäure, welche in Gehirn, Milz, Lymphdrüsen, Thymus, Thyreoidea, Blut, Galle, pathologischen Transsudaten, osteomalazischen Knochen, im Schweisse bei Puerperalfieber und im Harne nach anstrengenden Märschen, bei akuter gelber Leberatrophie, bei Phosphorvergiftung und besonders nach Exstirpation der Leber gefunden worden ist, scheint immer Paramilchsäure zu sein.

Vorkommen der Milchsäuren.

Den Ursprung der Paramilchsäure im Tierkörper haben mehrere Autoren, besonders auf Grund der Arbeiten von Gaglio, Minkowski und Araki in einer Zersetzung von Eiweiss in den Geweben suchen wollen. Gaglio konstatierte eine Milchsäurebildung bei Durchströmungsversuchen mit Blut durch überlebende Nieren und Lungen. Er fand ferner im Blute von Hunden nach Eiweissnahrung 0,3—0,5 p. m. Milchsäure, nach 48 stündigem Fasten dagegen nur 0,17—0,21 p. m. Nach Minkowski steigt bei entleberten Tieren die mit dem Harne ausgeschiedene Menge Milchsäure mit reichlicherer Eiweissnahrung, während sie von der zugeführten Kohlehydratmenge unabhängig ist. Araki hat ferner gezeigt, dass, wenn man bei Tieren (Hunden, Kaninchen und Hühnern) Sauerstoffmangel in dem Blute durch Vergiftung mit Kohlenoxyd, durch Einatmenlassen einer sauerstoffarmen Atmosphäre oder in anderer Weise erzeugt, dies eine recht bedeutende Ausscheidung von Milchsäure (neben Zucker und oft auch Eiweiss) mit dem Harne zur Folge hat, eine Beobachtung, die auch von anderen (Saito und Katsuyama[2]) bestätigt wurde. Da, der gewöhnlichen Annahme zufolge, Sauerstoffmangel einen gesteigerten Eiweisszerfall im Körper zur Folge hat, dürfte man wohl die vermehrte Milchsäureausscheidung in diesen Fällen teils von einem gesteigerten Eiweisszerfalle und teils von einer herabgesetzten Oxydation herleiten können.

Ursprung der Milchsäuren.

Einen solchen Schluss hat indessen Araki selbst aus den Versuchen nicht gezogen nnd er leitet vielmehr die von ihm beobachtete reichliche Milchsäurebildung von einer Spaltung des aus dem Glykogen gebildeten Zuckers her. Er fand nämlich, dass unter allen Umständen, wo Milchsäure und Zucker im Harne auftraten, stets eine Abnahme des Glykogengehaltes in der Leber und den

Ursprung der Milchsäuren.

[1]) Heintz, Annal. de Chem. u. Pharm. **157**; Gscheidlen, Pflügers Arch. 8, S. 171; Moriya, Zeitschr. f. physiol. Chem. **43**.

[2]) Gaglio, Arch. f. (Anat. u.) Physiol. 1886; Minkowski, Arch. f. exp. Path. u. Pharm. **21** u. **31**; Araki, Zeitschr. f. physiol. Chem. **15**, **16**, **17** u. **19**; Saito u. Katsuyama ebenda **32**.

Muskeln erfolgte. Er erinnerte ferner daran, dass die Entstehung von Rechtsmilchsäure aus Glykogen von EKUNINA[1]) direkt beobachtet worden ist, und er lenkte die Aufmerksamkeit auf die zahlreichen Beobachtungen über Milchsäurebildung und Glykogenverbrauch bei der Muskelarbeit. Ohne die Möglichkeit einer Milchsäurebildung aus Eiweiss zu leugnen, sprach er die Ansicht aus, dass es bei Sauerstoffmangel um eine unvollständige Verbrennung der durch Spaltung des Zuckers entstandenen Milchsäure sich handle. Auch HOPPE-SEYLER[2]) hat entschieden die Ansicht von einer Milchsäurebildung aus Kohlehydraten vertreten. Er war der Ansicht, dass die Milchsäure aus den Kohlehydraten nur bei Sauerstoffmangel durch Spaltung des Zuckers entsteht, während letzterer bei genügender Sauerstoffzufuhr zu Kohlensäure und Wasser verbrannt wird. Die Bildung von Milchsäure bei Abwesenheit von freiem Sauerstoff und bei Gegenwart von Glykogen oder Glukose ist nach HOPPE-SEYLER höchst wahrscheinlich eine Funktion alles lebendigen Protoplasmas. Bei dem anaeroben Stoffwechsel der tierischen Zellen sollen auch, infolge der neueren Untersuchungen über Alkoholgärung in den Geweben (vergl. Kap. 8), aus dem Zucker Kohlensäure und Alkohol, mit Milchsäure als Zwischenstufe, entstehen; aber selbst wenn diese Ansicht richtig wäre und wenn die Zellen, wie STOKLASA[3]) und seine Mitarbeiter behaupten, ein milchsäurebildendes Enzym enthalten, so ist es jedoch noch nicht bekannt, welcher Art die hierbei gebildete Milchsäure ist. Vielleicht ist sie, ebenso wie die nach MORISHIMA in der Leber nach dem Tode, vermutlich auf Kosten des Leberglykogens gebildete Milchsäure hauptsächlich Gärungsmilchsäure, wobei man jedoch nicht übersehen darf, dass die bei der Autolyse von Muskeln gebildete Milchsäure, wie INOUYE und KONDO[4]) fanden, Rechtsmilchsäure ist.

Ursprung der Milchsäuren.

ASHER und JACKSON[5]) haben Durchleitungsversuche mit Blut, teils mit teils ohne Zusatz von Zucker durch die unteren Extremitäten von Hunden gemacht und sie konnten in diesen Versuchen ebenso wenig wie in denjenigen, wo grosse Organkomplexe (Leber und Baucheingeweide) aus dem Kreislaufe ausgeschaltet waren, eine Vermehrung der Milchsäure aus dem Zucker beobachten. Wenn nun diese Versuche der Annahme einer Milchsäurebildung aus Kohlehydraten nicht günstig sind, so gibt es jedoch auf der anderen Seite neuere Untersuchungen, welche einen solchen Ursprung der Milchsäure wahrscheinlich machen. So hat EMBDEN[6]) gefunden, dass bei Durchleitung von Blut

Ursprung der Milchsäuren.

[1]) Journ. f. prakt. Chem. (N. F.) **21**.

[2]) Festschr. zu VIRCHOWs Jubiläum, auch Ber. d. d. chem. Gesellsch. **25**, Referatb. S. 685.

[3]) SIMÁCEK, Zentralbl. f. Physiol. **17**, S. 3; STOKLASA, JELINEK u. CERNY ebenda **16**, S. 712.

[4]) MORISHIMA, Arch. f. exp. Path. u. Pharm. **43**; INOUYE u. KONDO, Zeitschr. f. physiol. Chem. **54**.

[5]) Zeitschr. f. Biol. **41**.

[6]) Zitiert nach MANDEL u. LUSK l. c. Fussnote 5, S. 382.

durch eine überlebende, an Glykogen reiche Leber eine Milchsäurebildung stattfindet, und ebenso wurde reichlich Milchsäure gebildet, wenn durch eine glykogenfreie Leber zuckerreiches Blut geleitet wurde, während dagegen zuckerarmes Blut nur eine sehr unbedeutende Milchsäurebildung bewirkte. Für eine Milchsäurebildung aus Zucker im Tierkörper sprechen auch die schon in Kap. 8 S. 382 erwähnten Untersuchungen von MANDEL und LUSK, welche es sehr wahrscheinlich machen, dass durch die Ausscheidung des Zuckers im Phlorhizindiabetes eine Muttersubstanz der Milchsäure verloren geht.

Ursprung der Milchsäuren.

Das Material der im Körper gebildeten Milchsäure dürfte also, wie es scheint, sowohl in den Kohlehydraten wie in dem Eiweisse zu suchen sein. Die in dem Vorigen (Kap. 8) erwähnte Milchsäurebildung im Tierkörper durch Desamidierung des Alanins gibt auch Anhaltspunkte für das Verständnis einer Milchsäurebildung aus Eiweiss. Als weitere Muttersubstanzen der Fleischmilchsäure hat man die Phosphorfleischsäure nach SIEGFRIED und den Inosit zu betrachten.

Die Milchsäuren sind amorph. Sie haben das Aussehen eines farblosen oder schwach gelblichen, sauer reagierenden Sirups, welcher in allen Verhältnissen mit Wasser, Alkohol und Äther sich mischen lässt. Die Salze sind löslich in Wasser, die meisten auch in Alkohol. Die zwei Säuren unterscheiden sich durch ihr verschiedenes optisches Verhalten — die Paramilchsäure ist dextrogyr, die Gärungsmilchsäure optisch inaktiv — wie auch durch die verschiedene Löslichkeit und den verschiedenen Kristallwassergehalt der Kalk- und Zinksalze. Das Zinksalz der Gärungsmilchsäure löst sich bei 14—15° C in 58—63 Teilen Wasser und enthält 18,18 p. c. Kristallwasser, entsprechend der Formel $Zn(C_3H_5O_3)_2 + 3H_2O$. Das Zinksalz der Paramilchsäure löst sich bei der obigen Temperatur in 17,5 Teilen Wasser und enthält regelmässig 12,9 p. c. H_2O, entsprechend der Formel $Zn(C_3H_5O_3)_2 + 2H_2O$. Das Kalksalz der Gärungsmilchsäure löst sich in 9,5 Teilen Wasser und enthält 29,22 p. c. (= 5 Mol.) Kristallwasser, während das Kalziumparalaktat in 12,4 Teilen Wasser sich löst und 24,83 oder 26,21 p. c. (= 4 oder $4^1/_2$ Mol.) Kristallwasser enthält. Beide Kalksalze kristallisieren dem Tyrosin nicht unähnlich in Kugeln oder Büscheln von sehr feinen mikroskopischen Nadeln. Nach HOPPE-SEYLER und ARAKI, welche genaue Angaben über die optischen Eigenschaften der Milchsäuren und der Laktate gegeben haben, sollen die Lithiumlaktate, mit 7,29 p. c. Li, für die Darstellung und quantitative Bestimmung der Milchsäuren sehr geeignet sein. Weiteres über Salze und spez. Drehung der Milchsäuren findet man in HOPPE-SEYLER-THIERFELDERS Handbuch. 8. Aufl. 1909[1]).

Salze der Milchsäuren.

Der Nachweis der Milchsäuren in Organen und Geweben geschieht nach folgendem Prinzip. Nach vollständiger Extraktion mit Wasser entfernt man das Eiweiss durch Koagulation in der Siedehitze unter Zusatz von einer kleinen Menge Schwefelsäure. Die Flüssigkeit wird darauf mit Ätzbaryt im Sieden genau neutralisiert und nach der Filtration zum Sirup eingedampft. Der Rück-

[1]) Vergl. ferner E. JUNGFLEISCH, Compt. Rend. **139**, **140**, **142**.

stand wird mit absolutem Alkohol gefällt und der Niederschlag mit Alkohol vollständig erschöpft. Aus den vereinigten alkoholischen Extrakten wird der Alkohol vollständig abdestilliert und der neutrale Rückstand mit Äther zur Entfernung des Fettes geschüttelt. Dann nimmt man den Rückstand in Wasser auf, setzt Phosphorsäure zu und schüttelt wiederholt mit neuen Mengen Äther, welcher die Milchsäure aufnimmt. Aus den vereinigten Ätherexakten wird der Äther abdestilliert, der Rückstand in Wasser gelöst, und diese Lösung auf dem Wasserbade, um den etwa zurückgebliebenen Äther und flüchtige Säuren zu entfernen, vorsichtig erwärmt. Aus der filtrierten Lösung wird dann durch Kochen mit Zinkkarbonat eine Lösung des Zinklaktates dargestellt, welche zu beginnender Kristallisation eingedampft und dann über Schwefelsäure stehen gelassen wird. Zum sicheren Nachweis ist eine Analyse des Salzes unbedingt notwendig. Bezüglich der Methoden zum Nachweis und zur quantitativen Bestimmung der Milchsäure wird im übrigen auf grössere Handbücher und auf die Arbeit von E. Jerusalem (Bioch. Zeitschr. Bd. 12) hingewiesen.

Nachweis der Milchsäuren.

Fett fehlt nie in den Muskeln. In dem intermuskulären Bindegewebe kommt stets etwas Fett vor; aber auch die Muskelfaser selbst soll Fett enthalten. Der Gehalt der eigentlichen Muskelsubstanz an Fett ist stets gering, gewöhnlichenfalls beträgt er gegen 10 p. m. oder etwas darüber. Einen bedeutenden Fettgehalt der Muskelfasern findet man nur bei der Fettdegeneration. Ein Teil des Muskelfettes lässt sich leicht, ein anderer nur schwer extrahieren. Der letztere Teil, welcher, wie man annimmt, in der kontraktilen Substanz selbst verteilt ist und reicher an freien Fettsäuren sein soll, steht nach Zuntz und Bogdanow[1]) in naher Beziehung zur Tätigkeit der Muskeln, indem er nämlich bei der Arbeit verbraucht wird. Lezithin ist ein regelmässiger Bestandteil des Muskels, und es ist sehr wohl möglich, dass das schwer extrahierbare, an Fettsäuren reichere Fett zum Teil von einer Zersetzung des Lezithins und der Phosphatide überhaupt herrührt. Wie Erlandsen gezeigt hat kommen nämlich in den Muskeln Phosphatide verschiedener Art vor und zwar in verschiedener Menge in verschiedenen Muskeln. So ist nach ihm beim Ochsen das Herz reicher an Phosphatiden als die Muskeln des Oberschenkels, und nach Rubow[2]) ist beim Hunde das Herz reicher an solchen als die quergestreiften Muskeln. Lezithin und Diamidophosphatid fand Erlandsen sowohl im Herzen wie in den Schenkelmuskeln, während das im Herzen verhältnismässig reichlich vorkommende Monoamidophosphatid Cuorin in den Schenkelmuskeln höchstens spurenweise vorkam.

Fett und Lezithin.

Phosphatide.

Die Mineralstoffe des Muskels. Die bei der Verbrennung von Muskeln zurückbleibende Asche, deren Menge etwa 10—15 p. m. auf den feuchten Muskel berechnet beträgt, reagiert sauer. In grösster Menge findet man in ihr Kalium, dessen Vorkommen nach Macallum auf die dunklen Querbänder beschränkt ist, und Phosphorsäure. Danach kommen Natrium und Magnesium und endlich Kalzium, Chlor und Eisenoxyd. Sulfate finden sich meistens nur spurenweise präformiert in dem Muskel, entstehen aber bei dem Einäschern aus

Mineralstoffe der Muskeln.

[1]) Arch. f. (Anat. u.) Physiol. 1897.

[2]) Erlandsen, Zeitschr. f. physiol. Chem. **51**; Rubow, Arch. f. exp. Path. u. Pharm. **52**.

dem Muskeleiweiss und kommen deshalb in reichlicherer Menge in der Asche vor. Von Kalium und Phosphorsäure enthält der Muskel so reichliche Mengen, dass das Kaliumphosphat unbedingt das im Muskel vorherrschende Salz zu sein scheint. Von Chlor finden sich nur unbedeutende Mengen, die wenigstens zum Teil von einer Verunreinigung mit Blut oder Lymphe herzuleiten sind. Der Gehalt an Magnesium ist in der Regel bedeutend grösser als der an Kalzium. Eisen kommt nur in geringer Menge vor. Schmey[1]) fand, auf frische Muskelsubstanz berechnet, Schwankungen von 0,0129 (Kaninchen) bis 0,0793 (Menschen) p. m. Die Herzmuskulatur war verhältnismässig reich an Eisen, 0,06 bis 0,109 p. m.

Mineralstoffe.

F. Urano[2]) hatte am Froschmuskel die Salze der Zwischenflüssigkeit (Blut, Lymphe) durch Behandeln des Muskels mit einer isotonischen Rohrzuckerlösung (von 6 p. c.) entfernt uud in dieser Weise gefunden, dass das Natrium nicht der Muskelsubstanz selbst, sondern der Zwischenflüssigkeit angehört, während das Chlor wenigstens zu einem sehr kleinen Teil ein wahrer Muskelbestandteil ist. Aus dem Natriumgehalte berechnete er ferner, dass die Zwischenflüssigkeit, wenn sie ungefähr die Zusammensetzung des Muskelplasmas hat, etwa $^1/_6$ des Muskelvolumens ausmacht. Nach neueren Untersuchungen von Urano war die Möglichkeit einer Schädigung der osmotischen Eigenschaften der Muskelfasern durch die Zuckerlösung nicht ganz ausgeschlossen, und die Frage, ob die Muskelfasern natriumfrei sind, war deshalb auch nicht ganz sicher entschieden. Spätere Untersuchungen von Fahr[3]) machen jedoch die Abwesenheit von Natrium in Froschmuskeln sehr wahrscheinlich.

Mineralstoffe und Funktionieren des Muskels.

Die Bedeutung der verschiedenen Mineralstoffe für die Funktion des Muskels ist Gegenstand zahlreicher Untersuchungen von Loeb, Lingle, Howell, Overton, Langendorff und Hueck u. a.[4]) gewesen. Durch viele, sehr interessante Untersuchungen sind weitere Beweise für die schon in einem vorigen Kapitel besprochene Ionenwirkung der Elektrolyten und den Antagonismus verschiedener Ionen geliefert worden. Diese Untersuchungen deuten ferner darauf hin, dass einem jeden der genannten Ionen Na, Ca und K eine bestimmte Rolle für die Erhaltung der Erregbarkeit, für die Kontraktion und die Erschlaffung des Muskels zukommt, wenn auch die Untersuchungen noch nicht zu einem solchen Abschluss gelangt sind, dass man die Ionenwirkungen klar überblicken könnte. Auf alle Fälle scheint es klar zu sein, dass für das normale Funktionieren des Muskels eine Zusammenwirkung verschiedener Ionen ein notwendiges Bedingnis ist. Dementsprechend gelingt es auch, mittelst einer mit Sauerstoff gesättigten Durchleitungsflüssigkeit, welche etwa 7 p. m. NaCl

[1]) Macallum, Journ. of Physiol. **32**; Schmey, Zeitschr. f. physiol. Chem. **39**.

[2]) Zeitschr. f. Biol. **50**.

[3]) Urano ebenda **51**; G. Fahr ebenda **52**.

[4]) Loeb, Amer. Journ. of Physiol. **3** und Pflügers Arch. **80**, **91**; Lingle, Amer. Journ. of Physiol. **4** (auch Literaturangaben); Overton, Pflügers Arch. **92** u. **105**; Langendorff u. Hueck, ebenda **96**.

nebst kleinen Mengen $CaCl_2$ (0,2 p. m.), KCl (0,1 p. m.) und $NaHCO_3$ (0,1 p. m.) enthält, den Muskel (das Herz) lange Zeit in geregelter Tätigkeit zu erhalten.

Die Gase des Muskels bestehen aus grösseren Mengen Kohlensäure nebst Spuren von Stickstoff.

Über die Permeabilität der Muskeln für verschiedene Stoffe liegen umfassende Untersuchungen von Overton[1]) vor. Die verschiedenen Hüllen des Muskels, das Sarkolemma und Perimysium internum, setzen der Diffusion der meisten gelösten Kristalloidverbindungen keinen grösseren Widerstand entgegen, während die Muskelfasern dagegen (exklusive des Sarkolemmas) für die Mehrzahl der anorganischen Verbindungen und für viele organische Verbindungen ganz oder beinahe undurchlässig sind. Die Muskelfasern selber sind also wirklich semipermeable Gebilde, die wohl für Wasser, nicht aber z. B. für die Moleküle, resp. Ionen des Natriumchlorids und des Kaliumphosphates durchlässig sind. Für Kolloide sind sowohl die Muskelfasern wie die verschiedenen Hüllen impermeabel. Permeabilität der Muskeln.

Das Verhalten der zahlreichen untersuchten Stoffe kann hier nicht wiedergegeben werden. Als allgemeine Regel ergab sich folgendes. Alle Verbindungen, die, neben einer merklichen Löslichkeit in Wasser, sich in Äthyläther, in den höheren Alkoholen, in Olivenöl und in ähnlichen organischen Lösungsmitteln leicht lösen oder wenigstens in den zuletzt genannten Lösungsmitteln nicht viel schwerer löslich sind als in Wasser, dringen äusserst leicht in die lebenden Muskelfasern ein. Je mehr aber das Teilungsverhältnis einer Verbindung zwischen Wasser einerseits und einem der genannten Lösungsmitteln andererseits zugunsten des Wassers sich verschiebt, um so langsamer geschieht das Eindringen der Verbindung in die Muskelfasern. Durch das Absterben ändern sich die Permeabilitätsverhältnisse wesentlich. Permeabilität der Muskeln.

Für Sauerstoff, Kohlensäure und Ammoniak sind die lebenden Muskelfasern leicht durchdringlich, während sie z. B. für Hexosen und Disaccharide nicht merklich durchlässig sind. Sehr bemerkenswert ist es übrigens, dass ein grosser Teil jener Verbindungen, die im normalen Stoffwechsel der Pflanzen und Tiere stark beteiligt sind, zu jenen Stoffen gehört, für welche die Muskelfasern (und auch andere Zellen) fast oder ganz undurchlässig sind. Dagegen lassen sich von solchen Stoffen Derivate darstellen, die sehr leicht in die Zellen eindringen, und Overton findet es deshalb auch nicht unmöglich, dass der Organismus zum Teil des Kunstgriffes solche Derivate darzustellen sich bedient, um die Konzentration der Nährstoffe innerhalb des Protoplasmas regulieren zu können. Permeabilität der Muskeln.

Die Totenstarre des Muskels. Wird ein Muskel dem Einflusse des zirkulierenden, sauerstoffhaltigen Blutes entzogen, wie nach dem Tode des Tieres

[1]) Pflügers Arch. **92**. Vergl. auch Höber ebenda **106** und Hamburger, Osmotischer Druck und Ionenlehre Bd. **3**.

oder nach Unterbindung der Aorta oder der Muskelarterien (STENSON scher Versuch), so fällt er rascher oder langsamer der Totenstarre anheim. Die unter diesen Verhältnissen auftretende gewöhnliche Starre wird die spontane, aber auch die fermentative Starre genannt, weil man ihre Ursache wenigstens zum Teil in Enzymwirkungen hat sehen wollen. Ein Muskel kann aber auch in anderer Weise starr werden. So tritt die Starre momentan ein beim Erwärmen des Muskels auf 40° bei Fröschen, auf 48—50° bei Säugetieren und auf 53° C bei Vögeln. Das Auftreten der Wärmestarre hängt von der Gerinnung gewisser Die Muskelstarre. Eiweissstoffe ab, und ihr Auftreten bei niedrigerer Temperatur bei Kalt- als bei Warmblütern rührt nach v. FÜRTH daher, dass bei jenen das bei 30—40° C koagulierende lösliche Myogenfibrin präformiert im Muskel vorkommt, während bei diesen die gerinnende Substanz das erst bei höherer Temperatur gerinnende Muskulin (Myosin v. FÜRTH) ist. Nach INAGAKI [1]) entsprechen jedoch (bei Froschmuskeln) die beim Erhitzen eines Muskels auftretenden verschiedenen Kontraktionsstadien nicht denjenigen Eiweissgerinnungen, welche man beim Erwärmen des Muskelsaftes erhält, was wohl vielleicht daher rührt, dass beim Erhitzen des Muskels auch eine Änderung der Reaktion durch Milchsäurebildung stattfindet. Destilliertes Wasser kann auch den Muskel starr machen (Wasserstarre). Säuren, selbst sehr schwache wie die Kohlensäure, können rasch die Starre hervorrufen (Säurestarre) oder das Auftreten derselben beschleunigen. In ähnlicher Weise wirken auch eine Menge chemisch differenter Substanzen, wie Chloroform, Äther, Alkohol, ätherische Öle, Koffein und mehrere Alkaloide. Diejenige Starre, welche durch Säuren oder andere Agenzien, welche wie der Alkohol das Eiweiss koagulieren, hervorgerufen wird, dürfte ebenso wie die Wärmestarre ein ganz anderer Vorgang als die spontane Starre sein.

Bei dem Übergange des Muskels in Totenstarre wird er kürzer und dicker, fester, trübe, undurchsichtig und weniger dehnbar. Der saure Anteil der amphoteren Reaktion wird stärker, ein Verhalten, welches von den meisten Forschern durch die Annahme einer Milchsäurebildung erklärt wird. Dass diese Zunahme der sauren Reaktion wenigstens zum Teil durch eine Umsetzung eines Teils des Diphosphates in Monophosphat durch Milchsäure bedingt ist, lässt sich wohl Die Muskelstarre. auch kaum bezweifeln. Die Angaben darüber, ob in dem totenstarren Muskel daneben auch freie Milchsäure sich vorfindet oder nicht, sind dagegen streitig [2]). Die chemischen Vorgänge, welche bei dem Starrwerden des Muskels in ihm verlaufen, sollen nach den gewöhnlichen Angaben ausser der Säurebildung folgende sein. Bei der Gerinnung des Plasmas entsteht, wie man allgemein annimmt, ein Myosingerinnsel, welches die grössere Härte und die verminderte Durchsichtig-

[1]) Zeitschr. f. Biol. 48. Vergl. auch E. B. MEIGS, Chem. Zentralbl. I (1909) S. 1770 u. 1771.

[2]) Es ist hier nicht möglich, auf die streitigen Angaben über die Reaktion des Muskels und die sie bedingenden Stoffe des näheren einzugehen. Es wird deshalb hier auf die Arbeiten von HEFFTER und RÖHMANN (dies. Kap., S. 536) verwiesen. In diesen Arbeiten sind auch die Untersuchungen früherer Forscher mehr oder weniger vollständig besprochen worden.

keit bedingen soll, eine Angabe, die unter Berücksichtigung der Untersuchungen von v. FÜRTH wohl dahin abgeändert werden dürfte, dass hierbei ein aus Myogen- und Myosinfibrin bestehendes Gerinnsel entsteht. Das Auftreten des Gerinnsels kann durch die ebenfalls stattfindende Milchsäurebildung beschleunigt werden. Es wird ferner Kohlensäure gebildet, die indessen nicht nur aus einer direkten Oxydation, sondern aus Spaltungsvorgängen hervorgeht. Ein ausgeschnittener Muskel produziert nämlich nach HERMANN[1]) auch bei Abwesenheit von Sauerstoff Kohlensäure, wenn er in Totenstarre übergeht. Zu dieser gang und gäbe Ansicht von dem Wesen der Totenstarre ist jedoch zu bemerken, dass FOLIN[2]) bei darauf besonders gerichteten Untersuchungen keine Eiweissgerinnung bei der Starre konstatieren konnte. Muskelstarre.

Da viele Forscher eine Bildung von Milchsäure während des Absterbens des Muskels und vor dem Auftreten der Totenstarre annehmen, so entsteht zunächst die Frage, aus welchem Muskelbestandteil diese Säure gebildet wird. Am nächsten liegt hier gewiss die Annahme zur Hand, dass die Milchsäure aus dem Glykogen entstehe, und eine Abnahme des Glykogens bei der Starre ist in der Tat auch von einigen Autoren wie von NASSE und WERTHER beobachtet worden. Auf der anderen Seite hat jedoch BÖHM Fälle beobachtet, in welchen gar kein Glykogenverbrauch bei der Starre stattgefunden hatte, und er hat ferner gefunden, dass die Menge der entstehenden Milchsäure dem Glykogengehalte nicht proportional ist. Nach MOSCATI[3]) soll ebenfalls die Abnahme des Glykogens unabhängig von dem Auftreten der Starre sein. Es ist also wohl möglich und wahrscheinlich, dass der Glykogenverbrauch und die Milchsäurebildung im Muskel zwei voneinander unabhängige Vorgänge sein können, und dem oben von der Entstehung der Fleischmilchsäure Gesagten gemäss könnte die Milchsäure im Muskel wohl ein Produkt der Eiweisszersetzung sein. Auch der Ursprung der Kohlensäure ist vielleicht nicht in einer Zersetzung des Glykogens (oder des Zuckers) zu suchen. PFLÜGER und STINTZING[4]) haben nämlich gefunden, dass in dem Muskel eine Substanz vorkommt, die beim Sieden mit Wasser reichlich Kohlensäure liefert und die wahrscheinlich dieselbe ist, welche unter Bildung von Kohlensäure bei Tetanus und wohl auch bei der Starre zersetzt wird. Es ist in diesem Zusammenhange daran zu erinnern, dass die Phosphorfleischsäure als Spaltungsprodukte sowohl Milchsäure als Kohlensäure gibt. Muskelstarre und Glykogenverbrauch.

Wenn die Muskelstarre einige Zeit gedauert hat, wird sie wieder gelöst und der Muskel wird weicher. Dies kann teils von einem stärkeren Sauerwerden mit einer Auflösung des Myosingerinnsels durch die Säure und teils von autolytischen Vorgängen (VOGEL)[5]) herrühren. Lösung der Starre.

[1]) Untersuchungen über den Stoffwechsel der Muskeln etc. Berlin 1867.

[2]) Amer. Journ. of Physiol. **9**.

[3]) NASSE, Beitr. z. Physiol. der kontraktil. Substanz, PFLÜGERS Arch. **2**; WERTHER ebenda **46**; BÖHM ebenda **23** u. **46**. MOSCATI, HOFMEISTERS Beiträge **10**.

[4]) PFLÜGERS Arch. **18**.

[5]) R. VOGEL, Unters. über Muskelsaft, Deutsch. Arch. f. klin. Med. 1902.

Der Stoffwechsel im ruhenden und arbeitenden Muskel. Von Pflüger und Colasanti, Zuntz und Röhrig[1]) u. a. ist es dargetan worden, dass der Stoffwechsel im Muskel von dem Nervensysteme reguliert wird. Selbst in der Ruhe im gewöhnlichen Sinne, wenn also keine mechanische Arbeit geleistet wird, befindet sich der Muskel in einem Zustande, welcher von Zuntz und Röhrig als „chemischer Tonus" bezeichnet wurde. Dieser Tonus scheint ein Reflextonus zu sein, und dementsprechend kann er durch Aufheben der Verbindung zwischen den Muskeln und den nervösen Zentralorganen, durch Durchschneiden des Rückenmarkes oder der Muskelnerven herabgesetzt werden. Die Möglichkeit, durch verschiedene Eingriffe den chemischen Tonus des Muskels herabsetzen zu können, liefert ein wichtiges Hilfsmittel zur Entscheidung der Frage, welchen Umfanges und welcher Art die in dem Muskel in der Ruhe in gewöhnlichem Sinne verlaufenden chemischen Prozesse sind. Behufs einer vergleichenden chemischen Untersuchung der in dem arbeitenden und dem ruhenden Muskel verlaufenden Prozesse hat man sonst in verschiedener Weise verfahren. Man hat nämlich teils ausgeschnittene, gleichnamige, arbeitende und ruhende Muskeln, teils das arterielle und venöse Muskelblut in der Ruhe und bei der Arbeit vergleichen, und endlich hat man auch den Gesamtstoffwechsel, d. h. die Einnahmen und Ausgaben des Organismus in diesen zwei verschiedenen Zuständen untersucht.

Chemischer Tonus.

Methoden zur Untersuchung des Stoffwechsels im Muskel.

Durch die nach diesen verschiedenen Methoden ausgeführten Untersuchungen hat man gefunden, dass der ruhende Muskel aus dem Blute Sauerstoff aufnimmt und an dasselbe Kohlensäure abgibt, und ferner, dass die Menge des aufgenommenen Sauerstoffes grösser als diejenige Sauerstoffmenge ist, welche die gleichzeitig abgegebene Kohlensäure enthält. Der Muskel hält also in irgend einer Verbindung einen Teil des in der Ruhe aufgenommenen Sauerstoffes zurück. Während der Arbeit ist der Stoffwechsel und damit auch der Gaswechsel im Muskel gesteigert. Der Tierorganismus nimmt während der Arbeit bedeutend mehr Sauerstoff als in der Ruhe auf und scheidet auch bedeutend mehr Kohlensäure aus. Die Menge Sauerstoff, welche als Kohlensäure den Körper verlässt, ist jedoch während der Arbeit regelmässig bedeutend grösser als die in derselben Zeit aufgenommene Sauerstoffmenge, und das venöse Muskelblut ist während der Arbeit ärmer an Sauerstoff und reicher an Kohlensäure als in der Ruhe. Der Gaswechsel im Muskel verhält sich also bei der Arbeit umgekehrt wie in der Ruhe, indem nämlich der arbeitende Muskel eine Kohlensäuremenge abgibt, welche der gleichzeitig aufgenommenen Sauerstoffmenge nicht entspricht, sondern bedeutend grösser ist. Es folgt hieraus, dass bei der Muskelarbeit nicht nur Oxydations-, sondern auch Spaltungsprozesse verlaufen, was auch daraus hervor-

Gaswechsel bei der Muskelarbeit.

[1]) Vergl. die Arbeiten von Pflüger und seinen Schülern in seinem Arch. **4**, **12**, **14**, **16**, **18**; Röhrig, Pflügers Arch. **4**, S. 57. Vergl. auch Zuntz ebenda **12**, S. 522. Über den Stoffwechsel nach Curarevergiftung vergl. man ferner Frank u. Voit, Zeitschr. f. Biol. **42** und Frank u. Gebhard ebenda **43**.

geht, dass ausgeschnittene blutleere Muskeln einige Zeit in einer sauerstofffreien Atmosphäre arbeiten können und dabei auch Kohlensäure abgeben (Hermann)[1]).

Während der Muskelruhe in gewöhnlichem Sinne findet ein Glykogenverbrauch statt. Dies geht daraus hervor, dass die Menge des Glykogens vermehrt und dementsprechend der Glykogenverbrauch herabgesetzt ist in solchen Muskeln, deren chemischer Tonus infolge Nervendurchschneidung oder in anderer Weise herabgesetzt worden ist (Bernard, Chandelon, Vay)[2]) u. a. Bei der Arbeit ist dieser Glykogenverbrauch gesteigert, und durch die Untersuchungen von Nasse, Weiss, Külz, Marcuse, Manché, Morat und Dufour[3]) ist die Tatsache sicher festgestellt worden, dass die Menge des Glykogens in den Muskeln bei der Arbeit rasch und stark abnimmt. Bei der Arbeit wird auch, wie die Untersuchungen von Chauveau und Kaufmann, Quinquaud, Morat und Dufour, Cavazzani und namentlich von Seegen[4]) gezeigt haben, Zucker aus dem Blute aufgenommen und verbraucht. Direkte Beweise für einen Zuckerverbrauch während der Muskelarbeit haben in neuerer Zeit Joh. Müller, Locke und Rosenheim und Camis[5]) geliefert. In Perfusionsversuchen mit zuckerhaltiger Salzlösung an überlebenden Herzen von verschiedenen Tierarten fanden sie nämlich einen unzweifelhaften Verbrauch von Zucker, welcher allem Anscheine nach als Material der Muskelarbeit diente.

Kohlehydratverbrauch während der Arbeit.

Die amphotere Reaktion des ruhenden Muskels schlägt während der Arbeit in eine stärker saure um (Du Bois-Reymond u. a.), und diese saure Reaktion nimmt wenigstens bis zu einer gewissen Grenze mit der Arbeit zu. Die rascher sich kontrahierenden blassen Muskeln sollen auch nach Gleiss[6]) während der Arbeit mehr Säure als die langsamer sich kontrahierenden roten produzieren. Die bei der Arbeit auftretende saure Reaktion leitete man früher allgemein von einer Milchsäurebildung her, eine Ansicht, die indessen später von Astaschewsky, Pflüger und Warren, welche in den tetanisierten Muskeln weniger Milchsäure als in den ruhenden fanden, bekämpft worden ist. Auch Monari fand eine Abnahme der Milchsäure im Muskel infolge der Arbeit, und nach Heffter soll durch Tetanus erzeugende Gifte der Milchsäuregehalt des Muskels ver-

Säurebildung im arbeitenden Muskel.

[1]) l. c. Über Gaswechsel im ausgeschnittenen Muskel vergl. man ferner, J. Tissot, Arch. de Physiol. (5) **6** u. **7** und Compt. Rend. **120**.

[2]) Chandelon, Pflügers Arch. **13**; Vay, Arch. f. exp. Path. u. Pharm. **34**, wo man auch die einschlägige Literatur findet.

[3]) Nasse, Pflügers Arch. **2**; Weiss, Wien. Sitz.-Ber. **64**, Abt. 2; Külz in Ludwig-Festschr. Marburg 1890; Marcuse, Pflügers Arch. **39**; Manché, Zeitschr. f. Biol. **25**; Morat u. Dufour, Arch. de Physiol. (5) **4**.

[4]) Chauveau u. Kaufmann, Compt. Rend. **103**, **104**, **105**; Quinquaud, Malys Jahresb. **16**, S. 321; Morat u. Dufour l. c.; Cavazzani, Zentralbl. f. Physiol. **8**; Seegen, Die Zuckerbildung im Tierkörper, Berlin 1890, Zentralbl. f. Physiol. **8**, S. 417 u. **9** u. **10**; Arch. f. (Anat. u.) Physiol. 1895 u. 1896; Pflügers Arch. **50**.

[5]) Johannes Müller, Zeitschr. f. allgem. Physiol. **3**; M. Camis ebenda **8**; F. S. Locke und O. Rosenheim, Journ. of Physiol. **36**.

[6]) Pflügers Arch. **41**.

mindert werden. Demgegenüber haben aber Marcuse und Werther eine, wie es scheint, unzweifelhafte Milchsäurebildung bei der Arbeit konstatieren können, und die Angaben sind also sehr streitig. Für eine Milchsäurebildung während der Arbeit sprechen aber andere Beobachtungen. Spiro fand einen vermehrten Milchsäuregehalt im Blute nach der Arbeit. Colasanti und Moscatelli fanden kleine Mengen Milchsäure im Harne von Menschen nach angestrengten Märschen, und Werther beobachtete endlich ein reichliches Übertreten von Milchsäure in den Froschharn nach Tetanus. Nach Hoppe-Seyler soll dagegen, in Übereinstimmung mit seiner Ansicht über die Entstehungsweise der Milchsäure überhaupt, bei der Arbeit Milchsäure in den Muskeln nicht regelmässig, sondern nur bei nicht ausreichender Sauerstoffzufuhr gebildet werden. Zillessen[1]) hat in der Tat auch gefunden, dass bei künstlicher Absperrung der Sauerstoffzufuhr zu den Muskeln während des Lebens mehr Milchsäure als unter normalen Verhältnissen gebildet wird.

Milchsäurebildung.

Es ist einleuchtend, dass die Versuche mit Muskeln in situ, also mit von Blut durchströmten Muskeln, für die vorliegende Frage aus dem Grunde nicht entscheidend sein können, weil die bei der Arbeit vielleicht gebildete Milchsäure mit dem Blute den Muskeln entführt wird. Gegen diejenigen Versuche, in welchen man nach übermässiger Arbeit Milchsäure im Blute oder im Harne gefunden hat, wie auch besonders gegen die Versuche mit ausgeschnittenen arbeitenden Muskeln lässt sich dagegen der Einwand erheben, dass in diesen Fällen die Sauerstoffzufuhr zu den Muskeln nicht ausreichend gewesen sei, und dass die infolge hiervon stattgefundene Milchsäurebildung, der Ansicht von Hoppe-Seyler entsprechend, keinem ganz normalen Vorgange entspricht. Besonders wichtig für die Frage von einer Milchsäurebildung in den Muskeln und die hierüber bestehenden strittigen Ansichten ist eine Arbeit von Fletcher und Hopkins[2]), aus welcher hervorgeht, dass bei dem Herauspräparieren der Muskeln und deren Vorbereitung für die Untersuchung auf Milchsäure mehrere Fehlerquellen sich geltend machen können. Es kann also sowohl mechanische Reizung wie Erwärmung oder Behandlung der Muskeln mit (nicht eiskaltem) Alkohol zu einer Milchsäurebildung Veranlassung geben. Es wurde ferner gezeigt, dass Abwesenheit von Sauerstoff die Bildung oder Anhäufung von Milchsäuren begünstigt, während reichliche Sauerstoffzufuhr umgekehrt wirkte. Die Frage von einer Milchsäurebildung im Muskel unter verschiedenen physiologischen Verhältnissen ist also einer fortgesetzten Prüfung bedürftig.

Milchsäurebildung.

Milchsäurebildung.

Nach Siegfried nimmt die Menge der Phosphorfleischsäure während der Arbeit ab. Dies gilt jedoch nach Macleod nur für intensive Muskelarbeit,

[1]) Astaschewsky, Zeitschr. f. physiol. Chem. **4**; Warren, Pflügers Arch. **24**; Monari, Malys Jahresb. **19**, S. 303; Heffter, Arch. f. exp. Path. u. Pharm. **31**; Marcuse l. c.; Werther, Pflügers Arch. **46**; Spiro, Zeitschr. f. physiol. Chem. **1**; Colasanti u. Moscatelli, Malys Jahresb. **17**, S. 212; Hoppe-Seyler l. c. und Zeitschr. f. physiol. Chem. **19**, S. 476; Zillessen ebenda **15**.

[2]) Journ. of Physiol. **35**.

während sonst bei der Arbeit hauptsächlich der nicht in Nukleonen vorhandene, organisch gebundene Phosphor vermindert und die Menge der Phosphate vermehrt werden soll. Dieses letztere stimmt mit einer älteren Beobachtung von Weyl und Zeitler[1]), derzufolge der arbeitende Muskel eine grössere Menge Phosphorsäure als der ruhende enthält. Wie in dem toten rührt in dem arbeitenden Muskel die etwas stärker saure Reaktion wahrscheinlich zum Teil von einem grösseren Gehalte an Monophosphat her.

Verhalten des Phosphors.

Der Gehalt ausgeschnittener Muskeln an Eiweiss soll nach den Angaben älterer Forscher infolge der Arbeit abnehmen. Die Richtigkeit dieser Angabe wird jedoch von anderen bestritten. Ebenso sind die älteren Angaben über die Menge der stickstoffhaltigen Extraktivstoffe im Muskel in der Ruhe und bei der Arbeit unsicher. Nach den Untersuchungen von Monari[2]) soll die Gesamtmenge des Kreatins und Kreatinins bei der Arbeit sich vermehren und zwar bei einem Übermasse von Muskelarbeit besonders die Kreatininmenge. Das Kreatinin entsteht dabei im wesentlichen aus dem Kreatin. Bei übermässiger Arbeit findet sich nach Monari im Muskel auch Xanthokreatinin, dessen Menge ein Zehntel von der Menge des Kreatinins betragen kann. Für eine vermehrte Kreatin-, bezw. Kreatininbildung während der Arbeit sprechen auch neuere Versuche von Graham Brown und Cathcart[3]) an ausgeschnittenen Nerven-Muskelpräparaten vom Frosche und die Untersuchungen von S. Weber am Herzen. Der letztere fand, dass das arbeitende Herz Kreatin (-Kreatinin) an die Ringersche Salzlösung abgab, und zwar in grösserer Menge bei stärkerer als bei schwächerer Arbeit. Die Purinbasen werden nach Burian[4]) durch gesteigerte Neubildung von solchen während der Arbeit vermehrt (vergl. oben S. 544). Dass der arbeitende Muskel eine geringere Menge wasserlösliche und eine grössere Menge in Alkohol lösliche Stoffe als der ruhende enthält, scheint sicher dargetan zu sein (Helmholtz)[5]).

Verhalten des Eiweisses und der stickstoffhaltigen Extraktivstoffe.

Die Frage nach dem Verhalten der stickstoffhaltigen Bestandteile des Muskels in Ruhe nnd während der Arbeit hat man auch durch Bestimmungen der Gesamtstickstoffausscheidung in diesen verschiedenen Körperzuständen zu entscheiden versucht. Während man früher, in Übereinstimmung mit der Ansicht Liebigs, es als feststehend betrachtete, dass die Stickstoffausscheidung durch den Harn infolge der Arbeit sich vermehre, haben spätere Untersuchungen, besonders von Voit an Hunden und von Pettenkofer und Voit an Menschen, zu einem ganz anderen Resultate geführt. Sie haben nämlich gezeigt, was auch

Stickstoffausscheidung während oder nach der Arbeit.

[1]) Siegfried, Zeitschr. f. physiol. Chem. **21**; Macleod, ebenda **28**; Weyl u. Zeitler, ebenda **6**, S. 557.

[2]) Malys Jahresb. **19**, S. 296.

[3]) E. P. Cathcart u. T. Graham Brown, Journ. of Physiol. **37**; S. Weber, Arch. f. exp. Path. u. Pharm. **58**.

[4]) Zeitschr. f. physiol. Chem. **43**.

[5]) Arch. f. (Anat. u.) Physiol. 1845.

spätere Forscher, wie J. Munk, Hirschfeld [1]) u. a. bestätigt haben, dass die Arbeit ohne eine Steigerung, jedenfalls ohne wesentliche Steigerung der Stickstoffausscheidung von statten gehen kann.

Auf der anderen Seite gibt es aber auch Beobachtungen, die eine nicht unbedeutende Steigerung des Eiweissumsatzes während oder nach der Arbeit gezeigt haben. Es gehören hierher die Beobachtungen von Flint und Pavy an einem Schnellläufer, von v. Wolff, v. Funke, Kreuzhage und Kellner an einem Pferde, von Dunlop und seinen Mitarbeitern an arbeitenden Menschen, von Krummacher, Pflüger, Zuntz und seinen Schülern [2]) u. a. Es gehören hierher ferner die Untersuchungen über die Ausscheidung des Schwefels in der Ruhe und während der Arbeit. Die Ausscheidung von Stickstoff und Schwefel läuft bei ruhenden und arbeitenden Personen dem Eiweissumsatze parallel, und die Menge des mit dem Harne ausgeschiedenen Schwefels ist deshalb auch ein Mass der Eiweisszersetzung. Es liegen nun sowohl ältere Untersuchungen von Engelmann, Flint und Pavy, wie auch neuere von Beck und Benedict [3]), von Dunlop und seinen Mitarbeitern vor, die eine vermehrte Schwefelausscheidung während oder nach der Arbeit konstatiert haben und die also ebenfalls einer gesteigerten Eiweissumsetzung infolge der Muskelarbeit das Wort reden.

Stickstoff- und Schwefelausscheidung.

Dass aber ein gesteigerter Eiweisszerfall keine notwendige direkte Folge der Arbeit ist, geht daraus hervor, dass mehrere Forscher wie Caspari, Bornstein, Kaup, Wait, A. Loewy, Atwater und Benedict [4]) sogar eine Zurückhaltung von Stickstoff und einen Eiweissansatz während und infolge der Arbeit beobachtet haben. Die widersprechenden Beobachtungen über den Eiweissumsatz während und infolge der Arbeit stehen übrigens nicht unvermittelt einander gegenüber, denn auf die Grösse des Eiweissumsatzes wirken viele Nebenumstände, wie die Menge und Zusammensetzung der Nahrung, der Fettbestand des Körpers, die Wirkung der Arbeit auf den Respirationsmechanismus usw. ein, und diese können das Versuchsergebnis wesentlich beeinflussen.

Eiweissumsatz und Arbeit.

In neuester Zeit hat Steyrer [5]) in einem Versuche gefunden, dass der Muskelsaft eines anhaltend tetanisierten Muskels etwas ärmer an Muskulin und entsprechend reicher an Myogen als der Saft des entsprechenden, nicht tetanisierten Muskels war. Hieraus lassen sich noch keine bestimmten Schlüsse ziehen, es spricht aber diese Beobachtung nicht für einen Verbrauch von Eiweiss während der Arbeit.

---

[1]) Voit, Unters. über den Einfluss des Kochsalzes, des Kaffees und der Muskelbewegungen auf den Stoffwechsel, München 1860 und Zeitschr. f. Biol. **2**; J. Munk, Arch. f. (Anat. u.) Physiol. 1890 u. 1896; Hirschfeld, Virchows Arch. **121**.

[2]) Flint, Journ. of Anat. a. Physiol. **11** u. **12**; Pavy, The Lancet 1876 u. 1877; Wolff, v. Funke, Kellner, zit. nach Voit in Hermanns Handb. **6**, S. 197; Dunlop, Noel-Paton, Stockman u. Maccadam, Journ. of Physiol. **22**; Krummacher, Zeitschr. f. Biol. **33**; Pflüger in seinem Arch. **50**; Zuntz, Arch. f. (Anat. u.) Physiol. 1894.

[3]) Engelmann, Arch. f. (Anat. u.) Physiol. 1871; Beck u. Benedict, Pflügers Arch **54** im übrigen Fussnote 2.

[4]) Caspari, Pflügers Arch **83**; Bornstein ebenda; Kaup, Zeitschr. f. Biol. **43**; Wait, U. S. Depart agricult. Bull. **89** (1901); Atwater u. Benedict ebenda, Bull. **69** (1899); Loewy, Arch. f. (Anat. u.) Physiol. 1901.

[5]) Hofmeisters Beiträge **4**.

Die älteren Untersuchungen über den Fettgehalt ausgeschnittener Muskeln in der Ruhe und während der Arbeit hatten zu keinen entscheidenden Resultaten geführt. Nach den neueren Untersuchungen von Zuntz und Bogdanow[1]) würde dagegen das dem Muskelfaser angehörige, schwer extrahierbare Fett bei der Arbeit beteiligt sein, und es gibt ausserdem mehrere Stoffwechselversuche von Voit, Pettenkofer und Voit, J. Frentzel[2]) u. a., welche einen vermehrten Fettumsatz während der Arbeit wahrscheinlich machen oder beweisen. Fett- und Muskelarbeit.

Fasst man die Resultate der bisherigen Untersuchungen über die chemischen Vorgänge im arbeitenden und ruhenden Muskel zusammen, so findet man die Arbeit durch folgendes charakterisiert. Der arbeitende Muskel nimmt mehr Sauerstoff auf und gibt mehr Kohlensäure ab als der ruhende; doch ist die Kohlensäureabgabe in bedeutend höherem Grade als die Sauerstoffaufnahme gesteigert. Es findet auch gewöhnlich infolge der Arbeit eine Erhöhung des respiratorischen Quotienten, $\frac{CO_2}{O}$, statt, was jedoch — wie in einem folgenden Kapitel über den Stoffwechsel näher auseinandergesetzt werden soll — nicht durch die Art der im Muskel bei genügender Sauerstoffzufuhr während der Arbeit verlaufenden Prozesse bedingt ist. Bei der Arbeit findet ein Verbrauch von Kohlehydraten, Glykogen und Zucker, statt. Bei der Arbeit wird die Reaktion mehr sauer als vorher. Inwieweit dies durch eine Neubildung von Milchsäure bedingt ist, darüber gehen die Ansichten auseinander. Ein vermehrter Fettverbrauch ist mehrmals beobachtet worden. Die Menge des organisch gebundenen Phosphors nimmt ab, die Purinstoffe werden vermehrt und eine Zunahme der stickstoffhaltigen Extraktivstoffe der Kreatiningruppe scheint vorzukommen. Den Eiweissumsatz hat man in einigen Versuchsreihen vermehrt gefunden, in anderen dagegen nicht; eine gesteigerte Stickstoffausscheidung scheint jedoch keine notwendige, direkte Folge der Muskelarbeit zu sein. Chemische Vorgänge im arbeitenden und ruhenden Muskel.

An das nun Angeführte knüpft sich die Frage nach dem materiellen Substrate der Muskelarbeit, insoferne als diese letztere in chemischen Umsetzungen ihren Grund hat, auf das innigste an. Früher suchte man mit Liebig die Quelle der Muskelkraft in einer Umsetzung von Eiweissstoffen; heutzutage ist man aber einer anderen Ansicht. Fick und Wislicenus[3]) bestiegen den Berg Faulhorn und berechneten die Grösse der von ihnen dabei geleisteten mechanischen Arbeit. Mit ihr verglichen sie dann das mechanische Äquivalent der in derselben Zeit umgesetzten, aus der Stickstoffausscheidung mit dem Harne zu berechnenden Eiweissmenge und sie fanden dabei, dass die tatsächlich geleistete Arbeit lange nicht durch den Eiweissverbrauch gedeckt werden konnte. Es war hiermit also bewiesen, dass das Eiweiss allein nicht das materielle Substrat der Muskelarbeit gewesen war und dass diese letztere vielmehr zum aller- Quellen der Muskelkraft.

[1]) Vergl. Fussnote 1, S. 555.

[2]) Pflügers Arch. **68**.

[3]) Vierteljahrschr. d. Zürich. naturf. Gesellsch. **10**. Zit. nach Zentralbl. f. d. med. Wiss. 1866, S. 309.

grössten Teil von dem Umsatz stickstofffreier Substanzen herrührte. Zu ähnlichen Schlüssen führten auch die Stoffwechselversuche von Voit, von Pettenkofer und Voit und anderen Forschern, welche zeigten, dass bei unveränderter Stickstoffausscheidung die Kohlensäureausscheidung während der Arbeit höchst bedeutend vermehrt war. Man betrachtet es nunmehr auch als sicher bewiesen, dass die Muskelarbeit wesentlich durch den Umsatz stickstofffreier Substanzen bedingt sein kann. Dagegen wäre die Annahme nicht berechtigt, dass die Muskelarbeit ausschliesslich auf Kosten der stickstofffreien Substanzen geschehe und dass die Eiweissstoffe als Kraftquelle ohne Belang seien.

In dieser Hinsicht sind namentlich die Untersuchungen von Pflüger[1]) von grossem Interesse. Er ernährte eine Dogge während mehr als 7 Monate mit Fleisch, dessen Gehalt an Fett und Kohlehydraten so gering war, dass er für die Erzeugung der Herzarbeit allein nicht genügte, und er liess das Tier während Perioden von 14, 35 oder sogar 41 Tagen schwere Arbeit ausführen. Das unzweifelhafte Resultat dieser Versuchsreihen war, dass volle „Muskelarbeit bei Abwesenheit von Fett und Kohlehydrat in vollendetster Kraft sich vollzieht", und die Fähigkeit des Eiweisses, als Quelle der Muskelkraft zu dienen, lässt sich also nicht leugnen.

Quellen der Muskelkraft.

Es können also sowohl die stickstoffhaltigen wie die stickstofffreien Nährstoffe als Kraftquellen dienen; über den relativen Wert derselben gehen aber die Ansichten auseinander. Nach Pflüger geschieht keine Muskelarbeit ohne Eiweisszersetzung, und die lebendige Zellsubstanz bevorzugt in der Wahl immer das Eiweiss und verschmäht das Fett und den Zucker. Erst wenn das Eiweiss fehlt, begnügt sie sich mit diesen. Andere Forscher dagegen sind der Ansicht, dass der Muskel in erster Linie von dem Vorrate an stickstofffreien Nahrungsstoffen, namentlich Zucker zehrt. Nach Seegen, Chauveau und Laulanié[2]) soll der Zucker sogar die einzige direkte Quelle der Muskelkraft sein. Die letztgenannten Forscher sind dementsprechend der Ansicht, dass auch das Fett nicht direkt, sondern erst nach vorgängiger Umwandlung in Zucker für die Arbeit verwertet wird, eine Ansicht, deren Unhaltbarkeit indessen von Zuntz und seinen Mitarbeitern dargelegt worden ist. Wenn das Fett erst in Zucker umgewandelt werden müsste, ehe es der Arbeit dienen könnte, müsste nach Zuntz eine bestimmte Kraftleistung bei Fettnahrung etwa 30 p. c. Energie mehr erfordern als bei Kohlehydratzufuhr; aber dies ist nicht der Fall. Es sind vielmehr nach den Untersuchungen von Zuntz (zusammen mit) Loeb, Heinemann, Frentzel und Reach alle Nährstoffe annähernd gleich befähigt, dem Muskel als Arbeitsmaterial zu dienen. Zu ähnlichen Resultaten bezüglich des Fettes als Quelle der Muskelkraft haben auch die umfassenden Stoffwechsel-

Quellen der Muskelkraft.

[1]) Pflügers Arch. **50**.

[2]) Vergl. die Arbeiten von Seegen, Fussnote 4, S. 561, die Arbeiten von Chauveau wie auch von ihm und seinen Mitarbeitern in den Compt. Rend. **121, 122** u. **123**; Laulanié, Arch. de Physiol. (5) **8**.

untersuchungen von ATWATER und BENEDICT[1]) geführt. Das Gesetz der Vertretung der Nährstoffe nach ihrem Brennwerte behält also auch bei der Muskelarbeit seine Geltung, und das Fett wirkt dementsprechend mit seinem ganzen Energieinhalte, ohne vorher in Zucker umgewandelt zu werden. Von dem Mengenverhältnisse, in dem die Nährstoffe dem Muskel zur Verfügung stehen, hängt es ab, welchen er bevorzugt. Eine unmittelbare Vertretung des Körpermaterials durch die mit der Nahrung zugeführten Stoffe scheint indessen bei der Muskeltätigkeit im gewöhnlichen Nahrungszustande nicht stattzufinden. Nach JOHANSSON und KORAEN[2]) wird nämlich die durch eine bestimmte Arbeit bedingte CO_2-Abgabe durch Zufuhr von Nahrungsstoffen (Eiweiss oder Zucker) nicht beeinflusst.

Quellen der Muskelkraft.

Als Kraftquelle bezeichnet SIEGFRIED, wie schon oben angegeben, auch die Phosphorfleischsäure. Nach den Untersuchungen von ihm und KRÜGER[3]) kommt im Muskel zum Teil fertige Phosphorfleischsäure, die bei der Spaltung unter anderem Kohlensäure liefert, und zum Teil eine hypothetische Aldehydverbindung derselben vor, eine Verbindung, die erst durch Oxydation in Phosphorfleischsäure übergeht. Nach SIEGFRIED liegt deshalb die Annahme nahe, dass in dem ruhenden Muskel, wo mehr Sauerstoff verbraucht als in der Kohlensäure ausgeschieden wird, diese reduzierende Aldehydsubstanz sich allmählich zu Phosphorfleischsäure oxydiert, die dann unter Abspaltung von Kohlensäure vom tätigen Muskel verbraucht wird.

Phosphorfleischsäure als Kraftquelle.

Quantitative Zusammensetzung des Muskels. Für rein praktische Zwecke, wie für die Bestimmung des Nährwertes verschiedener Fleischsorten, ist eine Menge Analysen des Fleisches verschiedener Tiere ausgeführt worden. Mehr exakte wissenschaftliche Analysen, mit genügender Rücksicht auf die Menge der verschiedenen Eiweissstoffe und der übrigen Muskelbestandteile ausgeführt, gibt es dagegen nicht; sie sind nämlich unvollständig und beziehen sich nur auf bestimmte Bestandteile.

Um dem Leser eine etwaige Vorstellung von der Zusammensetzung der Muskelsubstanz zu geben, teile ich hier folgende, zum grössten Teil dem Lehrbuche K. B. HOFMANNS[4]) entlehnte Übersichtstabelle, die indessen den jetzigen Anforderungen leider nicht entspricht, mit. Die Zahlen sind auf 1000 Teile berechnet.

Quantitative Zusammensetzung.

Muskeln von:	Säugetieren	Vögeln	Kaltblütern
Feste Stoffe	217—255	225—282	200
Wasser	745—783	717—773	800
Organische Stoffe	208—245	217—263	180—190
Anorganische Stoffe	9—10	10—19	10—20
Myosin	35—106	29,8—111	29,7—87
Stromasubstanz (DANILEWSKI)	78—161	88,0—184	70,0—121
Kreatin	2—4	4,9	2,3
Xanthinkörper	1,3—1,7	0,7—1,3	—
Inosinsäure (Baryumsalz)	0,1	0,1—0,3	—

[1]) LOEB, Arch. f. (Anat u.) Physiol. 1894; HEINEMANN. PFLÜGERS Arch. **83**; FRENTZEL u. REACH ebenda; ATWATER u. BENEDICT, U. S. Departm. of agricult. Bull. Nr. **136** und Ergebn. der Physiol. **3**.

[2]) Skand. Arch. f. Physiol. **13**.

[3]) Zeitschr. f. physiol. Chem. **22**.

[4]) KARL B. HOFMANN, Lehrb. d. Zooch. Wien 1876, S. 104.

Muskeln von:	Säugetieren	Vögeln	Kaltblütern
Protsäure	—	—	7,0
Taurin	0,7 (Pferd)	—	1,1
Inosit	0,03	—	—
Glykogen	4—37	—	3—5
Milchsäure	0,4—0,7		

Quantitative Zusammensetzung der Muskeln.

Phosphorsäure	3,4—4,8
Kali	3,0—4,0
Natron	0,3
Kalk	0,2
Magnesia	0,4
Chlornatrium	0,04—0,1
Eisenoxyd	0,04—0,1

In dieser Tabelle, welche übrigens in Anbetracht der bedeutenden Schwankungen, welche in der Zusammensetzung des Muskels vorkommen können, nur einen untergeordneten Wert hat, finden sich keine Angaben über die Menge des Fettes. Wegen der sehr schwankenden Menge des Fettes in dem Fleische und der Mangelhaftigkeit älterer Bestimmungsmethoden ist es in der Tat auch kaum möglich, zuverlässige Mittelwerte [1]) für diesen Stoff anzuführen. Selbst nach möglichst sorgfältigem Wegpräparieren von allem ohne chemische Hilfsmittel aus dem Muskel zu entfernenden Fett, bleibt nämlich stets eine wechselnde Menge intermuskulären Fettes, welches nicht dem eigentlichen Muskelgewebe angehört, zurück. Die kleinste Fettmenge im Muskel vom mageren Ochsen beträgt nach Grouven 6,1 p. m. und nach Petersen 7,6 p. m. Der letztgenannte Forscher fand auch regelmässig bei Rindern einen geringeren Fettgehalt, 7,6—8,6 p. m., in dem Vorderteil und einen grösseren, 30,1—34,6 p. m., in dem Hinterteil der Tiere, ein Verhalten, welches Steil [1]) jedoch nicht bestätigt fand. Einen niedrigen Fettgehalt hat man auch in den Muskeln wilder Tiere gefunden. Es fanden z. B. König und Farwick in den Muskeln der Extremitäten beim Hasen 10,7 und in den Muskeln des Rebhuhnes 14,3 p. m. Fett. Die Muskeln von Schweinen und gemästeten Tieren sind, wenn alles anhängende Fett entfernt worden ist, sehr fettreich, mit 40—90 p. m. Sehr reich an Fett sind auch die Muskeln einiger Fische. Es enthält z. B. nach Almén das Fleisch von Lachs, Makrele und Aal resp. 100, 164 und 329 p. m. Fett [2]).

Fettgehalt der Muskeln.

Die Menge des Wassers in den Muskeln unterliegt bedeutenden Schwankungen. Einen besonderen Einfluss übt der Fettgehalt aus, und zwar derart, dass das Fleisch im allgemeinen in dem Masse ärmer an Wasser als es reicher an Fett ist. Der Gehalt an Wasser hängt jedoch nicht von dem Fettgehalte allein, sondern auch von mehreren anderen Umständen ab, unter welchen auch das Alter der Tiere zu nennen ist. Bei jüngeren Tieren sind die Organe im allgemeinen und sonach auch die Muskeln ärmer an festen Stoffen und reicher an Wasser. Beim Menschen nimmt der Wassergehalt bis zum kräftigen Manes-

Wassergehalt der Muskeln.

[1]) Vergl. Steil, Pflügers Arch. **61**.

[2]) Bezüglich sowohl der obigen Literaturangaben wie auch der ausführlicheren Angaben über die Zusammensetzung des Fleisches verschiedener Tiere wird auf das Buch von König, Chemie der menschlichen Nahrungs- und Genussmittel, verwiesen.

alter ab, nimmt aber dann gegen das Greisenalter wieder zu. Es wirken auf den Wassergehalt auch Arbeit und Ruhe derart ein, dass der arbeitende Muskel mehr Wasser als der ruhende enthält. Das ununterbrochen arbeitende Herz soll angeblich auch die wasserreichste Muskulatur haben. Dass der Wassergehalt unabhängig von dem Fettgehalte wechseln kann, zeigt sich deutlich bei einem Vergleich der Muskeln verschiedener Tierklassen. Bei den Kaltblütern haben die Muskeln im allgemeinen einen höheren, bei den Vögeln einen niedrigeren Wassergehalt. Wie verschieden der Wassergehalt (unabhängig von dem Fettgehalte) in dem Fleische verschiedener Tiere sein kann, geht sehr deutlich bei einem Vergleiche von Rinder- und Fischfleisch hervor. Nach den Analysen Alméns[1]) enthalten die Muskeln von mageren Ochsen 15. p. m, Fett und 767 p. m. Wasser; das Fleisch des Hechtes enthält dagegen nur 1,5 p. m. Fett und 839 p. m. Wasser

Wassergehalt.

Für gewisse Zwecke und namentlich für die Ausführung von Stoffwechselversuchen ist es von Wichtigkeit, die elementäre Zusammensetzung des Fleisches zu kennen. Bezüglich des Stickstoffgehaltes hat man in dieser Hinsicht für das frische, magere Fleisch nach dem Vorschlage Voits früher die Zahl 3,4 p. c. als Mittel angenommen. Nach Nowak und Huppert[2]) kannn jedoch diese Zahl um 0,6 p. c. schwanken, und bei genauen Versuchen ist es deshalb notwendig, besondere Stickstoffbestimmungen auszuführen. Vollständige Elementaranalysen des Fleisches sind später von Argutinsky ausgeführt worden. Als Mittel für das im Vacuo getrocknete, entfettete Ochenfleisch, nach Abzug des Glykogens, erhielt er dabei folgende abgerundete Zahlen: C 49,6; H 6,9; N 15,3; O + S 23,0 und Asche 5,2 p. c. Köhler fand als Mittel für wasser- und fettfreies Rindfleisch C 49,86; H 6,78; N 15,68; O + S 23,3 p. c., also sehr ähnliche Zahlen. Derselbe Forscher hat ähnliche Analysen des Fleisches verschiedener Tiere ausgeführt und auch den Kalorienwert der asche- und fettfreien Fleischtrockensubstanz bestimmt. Dieser Wert war pr. 1 g Substanz 5,509—5,677 Kal. Das Verhältnis von Kohlenstoff zu Stickstoff, welches Argutinsky „Fleischquotient“ nennt, ist nach ihm im Mittel gleich 3,24 : 1. Aus den Analysen Köhlers lässt sich als Mittel für Rindfleisch 3,15 : 1 und für Pferdefleisch 3,38 : 1 berechnen. Nach den Versuchen von Max Müller an Hunden kann jedoch das Fleisch von demselben Individuum nach verschiedener Nahrung etwas abweichende Werte für den fraglichen Quotienten zeigen. Von dem Gesamtstickstoffe des Fleisches kamen in den Bestimmungen Salkowskis im Rindfleisch: auf unlösliches Eiweiss 77,4, auf lösliches Eiweiss 10,08 und auf übrige lösliche Stoffe 12,52 p. c. Stickstoff. Nach Frentzel und Schreuer[3]) kommen von dem Gesamtstickstoffe etwa 7,74 p. c. auf die stickstoffhaltigen Extraktivstoffe.

Stickstoffgehalt des Fleisches

Fleischquotient.

[1]) Nova Act. Reg. Soc. Scient. Upsal. 1877 und Malys Jahresb. **7**.

[2]) Voit, Zeitschr. f. Biol. **1**; Huppert ebenda **7**; Nowak, Wien. Sitz.-Ber. **64**.

[3]) Argutinsky, Pflügers Arch. **55**; Köhler, Zeitschr. f. physiol. Chem. **31**; Salkowski, Zentralbl. f. d. med. Wiss. 1894; Frentzel u. Schreuer, Arch. f. (Anat. u.) Physiol. 1902; Müller, Pflügers Arch. **116**.

Über die Mengen der Mineralbestandteile der Muskeln von Menschen und Tieren liegen ausführliche Untersuchungen von KATZ[1]) vor. Die Schwankungen der verschiedenen Elemente sind sehr beträchtlich. Das Schweinefleisch ist bedeutend reicher an Natrium, dem Kalium gegenüber, als andere Fleischsorten. Der Gehalt an Magnesium war in allen untersuchten Fleischsorten mit Ausnahme von Schellfisch-, Aal- und Hechtfleisch grösser, oft bedeutend grösser als der Gehalt an Kalzium. Das Rindfleisch ist sehr arm an Kalzium. Kalium und Phosphorsäure sind in allem Fleisch die in grösster Menge vorkommenden Mineralstoffe.

Gehalt an Mineralstoffen.

Glatte Muskeln.

Die glatten Muskeln reagieren in der Ruhe neutral oder alkalisch (DU BOIS-REYMOND). Während der Arbeit reagieren sie sauer, wie aus der Beobachtung BERNSTEINS, dass der fast beständig kontrahierte Schliessmuskel von Anodonta im Leben sauer reagiert, hervorgeht. Auch die glatten Muskeln können, wie HEIDENHAIN und KÜHNE[2]) gezeigt haben, in Totenstarre übergehen und dabei sauer werden. Ein langsam spontan gerinnendes Plasma hat man auch in mehreren Fällen beobachtet.

Eiweisskörper der glatten Muskeln.

Über die Eiweisskörper der glatten Muskeln liegen ältere Angaben von HEIDENHAIN und HELLWIG[3]) vor; nach neueren Methoden sind sie aber zuerst von MUNK und VELICHI[4]) genauer untersucht worden. Diese Forscher erhielten nach der Methode von v. FÜRTH aus dem Muskelmagen von Schwein und Gans ein neutral reagierendes Plasma, welches bei Zimmertemperatur, wenn auch langsam, gerann. Das Plasma enthielt ein durch Dialyse fällbares Globulin, welches bei 55—60° C gerann und also gewisse Ähnlichkeit mit dem KÜHNEschen Myosin zeigte. In noch grösserer Menge war in dem Plasma ein spontan gerinnendes Albumin vorhanden, welches indessen zum Unterschied von dem Myogen (v. FÜRTH) bei 45—50° C gerann und ohne lösliche Zwischenstufe bei der Spontangerinnung in die geronnene Modifikation überging. Alkalialbuminat kam nicht vor, wohl aber ein Nukleoproteid, welches in fast fünfmal so grosser Menge wie in der quergestreiften Muskulatur vorhanden war. Nukleon ist nach PANELLA[5]) ein normaler Bestandteil der glatten Muskeln und kommt in ihnen in grösserer Menge als in den quergestreiften vor.

Eiweisskörper des Plasmas.

Spätere Untersuchungen von BOTTAZZI und CAPPELLI, VINCENT und LEWIS, VINCENT und v. FÜRTH[6]), teils an Muskeln von Warmblütern und teils

[1]) PFLÜGERS Arch. **63**. Vergl. auch SCHMEY, Fussnote 1, S. 556.

[2]) DU BOIS REYMOND bei NASSE in HERMANNS Handb. **1**, S. 339; BERNSTEIN ebenda; HEIDENHAIN ebenda S. 340, mit HELLWIG ebenda S. 339; KÜHNE, Lehrb. S. 331.

[3]) HEIDENHAIN bei NASSE in HERMANNS Handb. **1**, S. 340, mit HELLWIG ebenda S. 339; KÜHNE, Lehrb. S, 331.

[4]) MUNK u. VELICHI, Zentralbl. f. Physiol. **12**.

[5]) MALYS Jahresb. **34**.

[6]) BOTTAZZI, Zentralbl. f. Physiol. **15**, S. 36; VINCENT u. LEWIS, Journ. of Physiol. **26**; VINCENT, Zeitschr. f. physiol. Chem. **34**; v. FÜRTH ebenda **31**.

an solchen von niederen Tieren, haben zwar in einigen Punkten zu etwas abweichenden Ergebnissen geführt, bestätigen aber im grossen und ganzen die Beobachtungen von MUNK und VELICHI. Ausser dem Nukleoproteide enthalten also die glatten Muskel zwei, bezüglich der Gerinnungstemperatur dem Muskulin und Myosinogen (Myogen v. FÜRTH) entsprechende, wenn auch mit ihnen nicht identische Stoffe. Eiweisskörper und

Hämoglobin kommt in einigen glatten Muskeln vor, fehlt aber in anderen. In den glatten Muskeln (bei einigen Tierarten) hat man ferner Kreatin, Kreatinin, Hypoxanthin, Taurin, Inosit, Glykogen und Milchsäure gefunden. Die Mineralstoffe sollen das eigentümliche Verhalten zeigen, dass die Natriumverbindungen den Kaliumverbindungen gegenüber vorherrschen. Das Magnesium kommt nach SAIKI[1]) in den glatten Muskeln des Magens und der Harnblase vom Schwein nicht in grösserer Menge als das Kalzium vor. Derselbe Forscher fand in diesen Muskeln 801—811 p. m. Wasser und 199—189 p. m. feste Stoffe. Extraktivstoffe.

In den Muskeln der Oktopoden fand HENZE reichlich Taurin, 5 p. m., aber auffallenderweise kein Kreatin, welches dagegen nach FRÉMY und VALENCIENNES[2]) in den Muskeln der Kephalopoden vorkommen soll. Er fand ferner kein Glykogen und keine Fleischmilchsäure, dagegen Gärungsmilchsäure in geringer Menge. Die Muskeln der Oktopoden sind reicher an Mineralstoffen als die Wirbeltiermuskeln und fast doppelt so reich an Schwefel wie diese. Muskeln der Oktopoden.

[1]) Journ. of biol. Chem. 4.

[2]) HENZE, Zeitschr. f. physiol. Chem. 43; FRÉMY u. VALENCIENNES, zit. nach KÜHNES Lehrb. S. 333.

Zwölftes Kapitel.

Gehirn und Nerven.

Infolge der Schwierigkeiten, welche einer mechanischen Trennung und Isolierung der verschiedenen Gewebselemente der nervösen Zentralorgane und der Nerven im Wege stehen, ist man bis auf einige mikrochemische Reaktionen genötigt gewesen, hauptsächlich durch qualitative und quantitative Untersuchung der verschiedenen Teile des Gehirnes die verschiedene chemische Zusammensetzung der Zellen und Nervenröhren zu erforschen. Aber selbst die chemische Untersuchung dieser Teile ist mit sehr grossen Schwierigkeiten verbunden; und wenn auch unsere Kenntnis von der chemischen Zusammensetzung des Gehirnes und der Nerven durch die Untersuchungen der neueren Zeit nicht unwesentlich vorwärts gerückt ist, so müssen wir jedoch einräumen, dass dieses Kapitel heutzutage noch als eines der am wenigsten aufgeklärten und am meisten verwickelten der physiologischen Chemie anzusehen ist.

Gehirn.

Als chemische Bestandteile des Gehirnes und der Nerven hat man Eiweisskörper verschiedener Art nachgewiesen, und zwar Repräsentanten derselben Hauptgruppen, die man im Protoplasma überhaupt findet. Es kommen also im Gehirne teils Eiweissstoffe vor, welche in Wasser und Neutralsalzlösungen unlöslich sind und den Stromsubstanzen der Muskeln und der Zellen gleichen, und teils solche, welche darin löslich sind. Die letzteren sind wesentlich Nukleoproteide und Globuline. Das von Halliburton und auch von Levene[1]) in der grauen Substanz gefundene Nukleoproteid enthielt 0,5 p. c. Phosphor und gerann bei 55—60° C. Als Spaltungsprodukte erhielt Levene Adenin und Guanin aber kein Hypoxanthin. Von Globulinen gibt es nach Halliburton zwei, nämlich das Neuroglobulin α, welches bei 47° oder bei Vögeln bei 50—53° C gerinnt, und das Neuroglobulin β, dessen Gerinnungstemperatur bei 70—75°, etwas abwechselnd bei verschiedenen Tieren, liegt. Beim Frosch gibt es noch einen Eiweisskörper, der wie im Muskel der Kaltblüter bei noch

Eiweissstoffe.

[1]) Halliburton, On the chemical physiology of the animal cell. Kings college London. Physiological Laboratory, collected papers Nr. **1**, 1893 und Ergebn. der Physiol. **4**; Levene, Arch. of Neurol. and Psychopathol. **2** (1899).

niedrigerer Temperatur, etwa 40° C, gerinnt. Es ist bemerkenswert, dass die Gerinnungstemperatur des α-Globulins mit der Temperatur der ersten Hitzekontraktion der Nerven der verschiedenen Tierklassen zusammenfällt (Halliburton).

Dass die Eiweisskörper wenigstens vorwiegend der grauen Substanz des Gehirnes und dem Achsenzylinder angehören, scheint unzweifelhaft zu sein. Dasselbe gilt auch, allem Anscheine nach, von dem Nuklein, welches von v. Jacksch [1]) in überwiegender Menge in der grauen Substanz gefunden wurde. Dagegen kommt das zuerst von Kühne nachgewiesene Neurokeratin, welches das Spongiosagerüst darstellt und als doppelte Scheiden, von welchen die äussere das Nervenmark unter der Schwannschen Scheide und die innere den Achsenzylinder umhüllt, in den Nerven vorkommt, ganz überwiegend oder nach Koch ausschliesslich in der weissen Substanz vor (Kühne und Chittenden, Baumstark [2]). Nuklein und Neurokeratin.

Als einen, der weissen Substanz überwiegend oder vielleicht fast ganz ausschliesslich (Baumstark) angehörenden Bestandteil, hat man das sogenannte Protagon betrachtet, welches jedoch nach den meisten Forschern nur ein Gemenge von Phosphatiden mit dem phosphorfreien Zerebron, bezw. mit einem Gemenge von Zerebrosiden (vergl. unten) sein soll. Dass die letzteren, besonders das Zerebron, wie auch das Lezithin und Kephalin in Gehirn und Nerven präformiert vorkommen, dürfte wohl nicht zu bezweifeln sein. Inwieweit die zwei letztgenannten, schon im Kap. 5 abgehandelten Stoffe vorwiegend der grauen oder weissen Substanz angehören, ist aus den bisher ausgeführten Untersuchungen kaum sicher zu entnehmen; nach Koch kommen sie jedoch viel reichlicher in der weissen Substanz vor. Das, wenigstens im Gehirne des Menschen und des Rindes vorkommende Jekorin dürfte auf Grund der Beobachtung von Koch [3]), dass der Lipoidschwefel viel reichlicher in der weissen als in der grauen Substanz enthalten ist, wohl vorwiegend in der ersteren vorkommen. Dasselbe gilt wohl übrigens für die zahlreichen von Thudichum [4]) unter verschiedenen Namen beschriebenen Gehirnphosphatide, deren chemische Individualität noch nicht Gegenstand genügend zahlreicher Nachuntersuchungen gewesen ist. Das Cholesterin kommt grösstenteils in der weissen Substanz vor. Fettsäuren und Neutralfett können zwar aus Gehirn und Nerven dargestellt werden; da aber jene leicht aus einer Zersetzung von Phosphatiden hervorgehen können, während dieses in dem Bindegewebe zwischen den Nervenröhren vorkommt, ist es schwer zu entscheiden, inwieweit Fett und Fettsäuren Bestandteile der eigentlichen Nervensubstanz sind. Chemische Bestandteile des Gehirnes und der Nerven.

[1]) Pflügers Arch. **13**.

[2]) Koch, Amer. Journ. of Physiol. **11**; Kühne u. Chittenden, Zeitschr. f. Biol. **26**; Baumstark, Zeitschr. f. physiol. Chem. **9**.

[3]) Zeitschr. f. physiol. Chem. **53**.

[4]) Thudichum, Die chemische Konstitution des Gehirns des Menschen und der Tiere. Tübingen 1901.

Lässt man Wasser auf den Inhalt der Markscheide einwirken, so entstehen runde oder längliche, doppelt konturierte Tropfen oder auch den doppeltkonturierten Nerven nicht unähnliche Bildungen. Diese eigentümlichen Gebilde, welche auch in der Markscheide des toten Nerven zu sehen sind, hat man „Myelinformen“ genannt, und man leitete sie früher von einem besonderen Stoff, dem „Myelin“, her. Solche Myelinformen kann man indessen aus verschiedenen Stoffen, wie unreinem Protagon, Lezithin und unreinem Cholesterin erhalten, und sie rühren von einer Zersetzung der Bestandteile der Markscheide her.

Myelinformen.

Die Extraktivstoffe scheinen der Hauptsache nach dieselben wie in den Muskeln zu sein. Es sind also gefunden worden: Kreatin, welches jedoch auch fehlen kann (Baumstark), Purinbasen, Inosit, Cholin, Fleischmilchsäure (Moriya), Phosphorfleischsäure, Harnsäure und das von Brieger[1]) entdeckte Diamin Neuridin, $C_5H_{14}N_2$, welches durch sein Auftreten bei der Fäulnis tierischer Gewebe oder in Kulturen des Typhusbazillus sein grösstes Interesse hat. Unter pathologischen Verhältnissen hat man in dem Gehirne Leuzin und Harnstoff (welch letzteres jedoch auch ein physiologischer Bestandteil des Gehirnes der Knorpelfische ist) gefunden.

Extraktivstoffe.

Unter den oben genannten Bestandteilen der Nervensubstanz müssen das Protagon und die Zerebrine oder Zerebroside besonders besprochen werden.

Protagon. Unter diesem Namen beschrieb Liebreich eine von ihm in kristallisiertem Zustande dargestellte, stickstoff- und phosphorhaltige Substanz, welche man im Gehirne von Menschen, Säugetieren und auch Vögeln (Argiris), nicht aber im Gehine von Fischen (Argiris) gefunden hat. Ihre Zusammensetzung ist nach Gamgee und Blankenhorn: **C** 66,39, **H** 10,69, **N** 2,39 und **P** 1,07 p. c. Mit dieser Zusammensetzung gut stimmende Zahlen für Kohlenstoff und Phosphor, nämlich 66,25, bezw. 0,97 p. c. fanden Kossel und Freytag, während sie für den Stickstoff höhere Zahlen, nämlich 3,25 p. c., erhielten. Sie fanden ferner, wie schon früher Ruppel, das Protagon schwefelhaltig, mit 0,51 p. c. S. Cramer fand ebenfalls das Protagon schwefelhaltig, erhielt aber sonst etwa dieselben Zahlen wie Gamgee und Blankenhorn. In neuerer Zeit haben Wilson und Cramer[2]) weitere Analysen mitgeteilt und sie fanden für das 4—5 mal umkristallisierte Protagon fast ganz dieselben Zahlen wie Gamgee und Blankenhorn, nämlich: **C** 66,53, **H** 10,97, **P** 0,95 und **S** 0,73 p. c. Sie betrachten dementsprechend das Protagon als eine einheitliche Substanz.

Protagon.

Gegen die einheitliche Natur des Protagons sind dagegen besonders Gies, Posner und Rosenheim und Tebb[3]) aufgetreten. Sie haben gefunden, dass man bei fraktionierter Fällung oder beim Umkristallisieren des Protagons aus verschiedenen Lösungsmitteln Fraktionen von ungleicher Zusammensetzung, namentlich verschiedenem P- und N-Gehalt erhalten kann. Sie sind deshalb

[1]) Brieger, Über Ptomaine, Berlin 1885 u. 1886.

[2]) Liebreich, Annal. d. Chem. u. Pharm. **134**; Argiris, Zeitschr. f. physiol. Chem. **57**; Gamgee u. Blankenhorn ebenda **3**; Kossel u. Freytag ebenda **17**; Ruppel, Zeitschr. f. Biol. **31**; Cramer, Journ. of Physiol. **31**, mit R. A. Wilson, Journ. of exp. Physiol. **1**, mit A. C. Lochhead, Bioch. Journ. **2**.

[3]) Gies u. Lesem, Amer. Journ. of Physiol. **8**; Posner u. Gies, Journ. of biol. Chem **1**; Gies ebenda **3**; O. Rosenheim u. Chr. Tebb, Journ. of Physiol. **36** u. **37**.

wie Lesem, Thudichum, Wörner und Thierfelder[1]) u. a. der Ansicht, dass das Protagon als chemisches Individuum nicht existiert, sondern ein Gemenge von Zerebrosiden und Phosphatiden ist. Es ist nicht leicht zu dieser Streitfrage Stellung zu nehmen. Die eben erwähnten Untersuchungen und besonders die neuesten von Rosenheim und Tebb sprechen allerdings gegen die Einheitlichkeit des Protagons, schliessen aber nicht die Möglichkeit aus, dass das letztere eine lockere chemische Verbindung zwischen Zerebrosid und Phosphatid sein kann, welche wie andere, leicht dissoziable Verbindungen nur unter gewissen Verhältnissen oder in gewissen Lösungsmitteln besteht. Schwierig ist es auch immer zu verstehen, wie ein Gemenge von amorphen oder nur schwer kristallisierenden Stoffen so leicht zur Kristallisation zu bringen ist und dabei ein Produkt gibt, welches, wenn man mit genügender Vorsicht arbeitet, wiederholt, ohne seine Zusammensetzung zu verändern, umkristallisiert werden kann. Nach Rosenheim und Tebb kann man aus den Zersetzungsprodukten des Protagons, wenn man dieselben in passenden Mengen in Lösung zusammenbringt, ein kristallisierendes Produkt regenerieren, welches die spez. Drehung des Protagons zeigt und ohne Veränderung wiederholt umkristallisiert werden kann (the artificial protagon mixture can be repeatedly recrystallised without affecting its composition or its optical activity[2]). Wenn dem so ist, dürfte man eher durch Untersuchungen der Spaltungsprodukte als durch Analysen verschiedener Fraktionen Klarheit in dieser Streitfrage gewinnen können.

Einheitlichkeit des Protagons fraglich.

Da man nicht darüber einig ist, ob das Protagon nur ein Gemenge oder ein, meistens von anderen Substanzen verunreinigter einheitlicher Stoff ist, lässt es sich natürlich nicht entscheiden, inwieweit die aus demselben erhaltenen sog. Zersetzungsprodukte präformierte Bestandteile des Gemenges oder wahre Zersetzungsprodukte sind. Beim Sieden mit Barytwasser hat man indessen aus dem Protagon Zerebroside (vergl. unten) und die Zersetzungsprodukte des Lezithins, also Fettsäuren, Glyzerinphosphorsäure und Cholin, erhalten. Kossel und Freytag erhielten drei Zerebroside nämlich Zerebrin, Kerasin (Homozerebrin) und Enkephalin. Nach Koch[3]) soll in dem Protagonmoleküle Zerebrosid, Lezithin und Schwefelsäure (in esterartiger Verbindung mit dem Zerebrosid) als Bestandteile nebst überschüssigem Zerebrosid enthalten sein. Von Interesse ist es, dass nach Kitagawa und Thierfelder[4]) das Protagon, in chloroformhaltigem Methylalkohol gelöst, bei Zimmertemperatur nach einiger Zeit Zerebron (allerdings nicht rein) als Kruste abscheidet, und dass es, wie Rosenheim und Tebb zeigten, in Pyridin bei 30° gelöst, beim Erwärmen oder Abkühlen der Lösung einen Niederschlag von einer phosphorreichen Substanz

Spaltungsprodukte.

[1]) Lesem l. c.; Thudichum l. c.; Wörner u. Thierfelder, Zeitschr. f. physiol. Chem. **30**.

[2]) Journ. of Physiol. **37**, Proc. physiol. Soc. Jan. 1908, S. 3.

[3]) Zeitschr. f. physiol. Chem. **53**.

[4]) Kitagawa u. Thierfelder ebenda **49**; Rosenheim u. Tebb, Journ. of Physiol. **37**, S. 341 u. 348.

absetzt. Während man allgemein den phosphorhaltigen Komponenten des Protagons als Lezithin auffasst, soll er dagegen nach den letzgenannten Forschern wahrscheinlich ein Diamidophosphatid, von THUDICHUM, Sphingomyelin genannt, sein. Beim Sieden mit verdünnten Mineralsäuren liefert das Protagon infolge der Zersetzung der Zerebroside reduzierenden Zucker (Galaktose).

Protagon stellt in trockenem Zustande ein weisses, lockeres Pulver dar. In Alkohol von 85 Vol. p. c. bei + 45° C gelöst, scheidet es sich beim Erkalten als eine schneeweisse, flockige, aus Kugeln oder Gruppen von feinen Kristallnadeln bestehende Fällung aus. Beim Erhitzen zersetzt es sich schon unter 100° C. In kaltem Alkohol oder Äther ist es kaum löslich, löst sich aber, wenigstens frisch gefällt, in warmem Äther. In chloroformhaltigem Methylalkohol löst es sich, scheidet aber wie oben erwähnt Zerebrosid ab. In Pyridin löst es sich bei 30° C klar und diese Lösung zeigt nach WILSON und CRAMER die spez. Drehung (α) D = + 6,8°. Beim Erwärmen oder Abkühlen ändert sich die Drehung nach ROSENHEIM und TEBB mit zunehmender Abscheidung von Sphingomyelin, so dass sie erst abnimmt, dann = 0 wird und darauf in stark zunehmende Linksdrehung bis zu — 242° übergeht, um zuletzt, wenn fast alles Sphingomyelin ausgefällt worden ist, konstant gleich — 13,3° zu werden. Die starke Linksdrehung rührt von den aufgeschlemmten, in flüssig kristallinem Zustande sich vorfindenden doppeltbrechenden Sphärokristallen des Sphingomyelins her. Mit wenig Wasser quillt das Protagon auf und zersetzt sich teilweise. Mit mehr Wasser quillt es zu einer gallert- oder kleisterähnlichen Masse auf, die mit viel Wasser eine opalisierende Flüssigkeit gibt. Beim Schmelzen mit Salpeter und Soda gibt es Alkaliphosphat.

Eigenschaften.

Das, der Darstellung des Protagons zugrunde liegende Prinzip besteht darin, dass man die von Blut und Häuten sorgfältig befreite, zerriebene Hirnmasse erst entwässert, was vorteilhaft mit kaltem Azeton oder durch Zerreiben mit gebranntem Gips oder entwässertem Natriumsulfat geschehen kann, und dann mit Äther erschöpft. Die Masse wird darauf mit Alkohol von 85 Vol. p. c. bei etwa 45° extrahiert, bis das Filtrat, auf 0° abgekühlt, keinen Niederschlag mehr absetzt. Sämtliche, durch Abkühlen der Filtrate auf 0° erhaltenen Niederschläge werden mit Äther extrahiert und aus Alkohol umkristallisiert. Nähere Angaben findet man in den oben zitierten Arbeiten von CRAMER, WILSON, GIES, ROSENHEIM und TEBB.

Darstellung.

Zerebroside oder Zerebrine.

Bei der Zersetzung des Protagons (oder der Protagone) durch Einwirkung von Alkalien erhält man unter anderen Produkten einen oder mehrere Stoffe, die von THUDICHUM unter den Namen Zerebroside zusammengefasst worden sind. Die Zerebroside sind stickstoffhaltige, phosphorfreie Substanzen, die beim Sieden mit verdünnter Mineralsäure eine reduzierende Zuckerart (Galaktose) geben. Die aus dem Gehirne isolierten, als Zerebroside bezeichneten Stoffe sind Zerebrin, Kerasin, Enkephalin und Zerebron, wobei jedoch kaum daran zu zweifeln ist, dass man bisweilen denselben Stoff von verschiedener Reinheit mit

Zerebroside.

verschiedenen Namen belegt hat. Zu den Zerebrosiden gehören auch die von Kossel und Freytag aus Eiter isolierten Stoffe Pyosin und Pyogenin (vergl. Kap. 7).

Zerebrin. Unter dem Namen Zerebrin beschrieb zuerst W. Müller[1]) eine stickstoffhaltige, phosphorfreie Substanz, die er durch Extraktion der mit Barytwasser gekochten Gehirnmasse mit siedendem Alkohol erhalten hatte. Nach einer in der Hauptsache ähnlichen, aber jedoch etwas abweichenden Methode hat später Geoghegan[2]) aus dem Gehirne ein Zerebrin mit denselben Eigenschaften wie das Müllersche, aber mit einem niedrigeren Stickstoffgehalte dargestellt. Nach den Untersuchungen von Parcus[3]) soll indessen sowohl das von Müller wie das von Geoghegan isolierte Zerebrin ein Gemenge von drei Stoffen, „Zerebrin", „Homozerebrin" und „Enkephalin" sein. Kossel und Freytag konnten aus dem Protagon zwei Zerebroside isolieren, die mit dem Zerebrin und Homozerebrin von Parcus identisch waren. Nach denselben Forschern scheinen die zwei von Thudichum beschriebenen Stoffe Phrenosin und Kerasin mit dem Zerebrin, bezw. Homozerebrin identisch zu sein. Zerebrin.

Das Zerebrin hat nach Parcus folgende Zusammensetzung: **C** 69,08, **H** 11,47, **N** 2,13, **O** 17,32, was mit den Analysen von Kossel und Freytag stimmt. Die Formel desselben ist noch nicht festgestellt worden. In trockenem Zustande stellt es ein rein weisses, geruch- und geschmackloses Pulver dar. Beim Erhitzen schmilzt es, zersetzt sich allmählich, riecht nach verbranntem Fett und brennt mit leuchtender Flamme. In Wasser wie auch in verdünnter Alkalilauge oder Barytwasser ist es unlöslich. In kaltem Alkohol und in kaltem oder heissem Äther ist es ebenfalls unlöslich. Dagegen löst es sich in siedendem Alkohol und scheidet sich beim Erkalten als ein flockiger Niederschlag aus, welcher bei mikroskopischer Untersuchung als aus lauter Kügelchen oder Körnchen bestehend sich zeigt. Mit Baryt bildet es eine in Wasser unlösliche Verbindung, die unter der Einwirkung von Kohlensäure zerfällt. In konzentrierter Schwefelsäure löst es sich und beim Erwärmen wird die Lösung blutrot. Die beim Sieden mit Mineralsäuren sich abspaltende Zuckerart, der sogen. Gehirnzucker, ist, wie Thierfelder[4]) zuerst gezeigt hat, Galaktose. Eigenschaften.

Das **Kerasin** (nach Thudichum) oder Homozerebrin (nach Parcus) hat die Zusammensetzung **C** 70,06, **H** 11,60, **N** 2,23 und **O** 16,11 p. c. Das **Enkephalin** hat die Zusammensetzung **C** 68,40, **H** 11,60, **N** 3,09 und **O** 16,91 p. c. Beide Stoffe bleiben nach dem Ausfallen des unreinen Zerebrins aus warmem Alkohol in der Mutterlauge zurück. Diese Stoffe haben die Neigung, als gallertartige Massen sich auszuscheiden. Das Kerasin ist dem Zerebrin ähnlich, löst sich aber leichter in warmem Alkohol und auch in warmem Äther. Es kann Kerasin und Enkephalin.

[1]) Annal. d. Chem. u. Pharm. **105**.
[2]) Zeitschr. f. physiol. Chem. **3**.
[3]) Parcus, Über einige neue Gehirnstoffe, Inaug.-Diss. Leipzig 1881.
[4]) Zeitschr. f. physiol. Chem. **14**.

als äusserst feine Nadeln erhalten werden. Das Enkephalin soll nach PARCUS ein Umwandlungsprodukt des Zerebrins sein. In ganz reinem Zustande kristallisiert es in kleinen Blättchen. In warmem Wasser quillt es zu einer kleisterähnlichen Masse. Wie das Zerebrin und das Kerasin gibt es beim Sieden mit verdünnter Säure eine reduzierende Substanz (wahrscheinlich Galaktose).

Darstellung.

Da die Reinheit und die chemische Individualität der hier in Rede stehenden Stoffe fraglich sind, dürfte es bezüglich ihrer Darstellung genügend sein, auf die zitierten Arbeiten von MÜLLER, GEOGHEGAN, KOSSEL u. FREYTAG hinzuweisen. Gemeinsam für alle diese Methoden ist eine Spaltung mit Barythydrat und Reinigung der Zerebroside durch Auflösung in heissem Alkohol, aus welchem sie beim Erkalten ausfallen.

Ob die in dem Obigen beschriebenen Zerebroside chemische Individuen oder Gemenge, resp. verunreinigte Substanzen sind, steht noch dahin. Das reinste aller bisher untersuchten Zerebroside ist unzweifelhaft das THIERFELDERsche Zerebron, und es ist wohl möglich, dass die oben erwähnten Zerebroside im wesentlichen aus diesem Stoffe bestehen.

Zerebron. Dieser von THIERFELDER und WÖRNER isolierte und dann besonders von THIERFELDER studierte Stoff ist schon früher von GAMGEE isoliert und von ihm Pseudozerebrin genannt worden. Auch das Phrenosin THUDICHUMS soll nach GIES[1]) mit dem Zerebron identisch sein. Das Zerebron kann ohne Verseifung mit Baryt direkt aus dem Gehirne mit benzol- oder chloroformhaltigem Alkohol bei einer Temperatur unter 50° C dargestellt werden und wird dementsprechend als im Gehirne präformiert angesehen. Das Zerebron hat nach THIERFELDER die Formel $C_{48}H_{93}NO_9$; es schmilzt bei 212°, löst sich in warmem Alkohol und scheidet sich beim Erkalten wieder aus. Aus geeigneten Lösungsmitteln (chloroformhaltigem Azeton oder Methylalkohol) kann es in Nädelchen oder Blättchen sich abscheiden. Wird das Zerebron in Alkohol von

Zerebron.

85 p. c. suspendiert und einer Temperatur von 50° C ausgesetzt, so ballt sich die amorphe Masse zusammen und es wachsen aus den Knollen allmählich nadel- und blättchenförmige Kristalle heraus. Es ist rechtsdrehend und für etwa 5-prozentige Lösungen in (75 p. c. Chloroform enthaltendem) Methylalkohol ist $(\alpha)\,D = +\,7{,}6°$ (KITAGAWA und THIERFELDER). Als Spaltungsprodukte liefert es nach THIERFELDER Galaktose, Zerebronsäure, (THUDICHUMS, „Neurostearinsäure") und ein Gemenge von zwei noch nicht näher bekannten Basen, von denen die eine, welche kristallisiert und eine schön kristallisierende Verbindung mit HCl gibt, die wahrscheinliche Zusammensetzung $C_{19}H_{39}NO_2$ hat. Die Beziehungen dieser Basen zu der THUDICHUMschen Base Sphingosin sind noch nicht aufgeklärt. Die Zerebronsäure kristallisiert, schmilzt bei 99—100 und gibt einen bei 65° schmelzenden kristallisierenden Methylester.

Die Darstellung des Zerebrons geschieht nach THIERFELDER und KITA-

Darstellung.

GAWA am einfachsten durch Zersetzung des Protagons in chloroformhaltigem Methylalkohol (Vergl. S. 575), Reinigung des ausgeschiedenen Zerebrons von

[1]) THIERFELDER u. WÖRNER, Zeitschr. f. physiol. Chem. **30**; THIERFELDER ebenda **43**, **44**, **46**; mit KITAGAWA ebenda **49**; GAMGEE, Textbook of the Physiol. Chemistry London 1880; THUDICHUM l. c.; GIES, Journ. of biol. Chem. **1** u. **2**.

beigemengtem Phosphatid durch Ausfällung des letzteren mit einer ammoniakalischen Lösung von Zinkhydroxyd in Methylalkohol und Kristallisation des Zerebrons aus chloroformhaltigem Methyalkohol.

Die beiden Monoamidomonophosphatide Lezithin und Kephalin sind schon im Kap. 5 besprochen worden.

Zersetzungsprodukte.

Aus dem Pferdegehirn hat BETHE[1]) nach der Behandlung mit $CuCl_2$ und Alkali folgende Zersetzungsprodukte gewonnen. Aminozerebrininsäureglukosid, $C_{44}H_{81}O_8N$, welches beim Kochen mit Salzsäure Zerebrininsäure, Aminozerebrininsäurechlorid und eine Hexose (Galaktose?) gibt, Phrenin, vielleicht identisch mit THUDICHUMs Krinosin, Zerebrininphosphorsäure und eine von der gewöhnlichen etwas abweichende Stearinsäure.

Neuridin.

Das **Neuridin**, $C_5H_{14}N_2$, ist ein von BRIEGER entdecktes, nicht giftiges Diamin, welches von ihm bei der Fäulnis von Fleisch und Leim wie auch in Kulturen des Typhusbazillus erhalten wurde. Es kommt nach ihm unter physiologischen Verhältnissen in dem Gehirne und spurenweise auch im Eidotter vor.

Das Neuridin löst sich in Wasser und liefert beim Sieden mit Alkalien ein Gemenge von Dimethyl- und Trimethylamin. Es löst sich schwierig in Amylalkohol. In Äther oder absolutem Alkohol ist es unlöslich. In freiem Zustande hat es einen eigentümlichen, an Sperma erinnernden Geruch. Mit Salzsäure gibt es eine in langen Nadeln kristallisierende Verbindung. Mit Platinchlorid oder Goldchlorid gibt es kristallisierende, für seine Darstellung und Erkennung verwertbare Doppelverbindungen.

Die sog. Corpuscula amylacea, welche an der Oberfläche des Gehirnes und in der Glandula pituitaria vorkommen, werden von Jod mehr oder weniger rein violett und von Schwefelsäure und Jod mehr blau gefärbt. Sie bestehen vielleicht aus derselben Substanz wie gewisse Prostatakonkremente, sind aber nicht näher untersucht.

Quantitative Zusammensetzung des Gehirnes. Die Menge des Wassers ist grösser in der grauen als in der weissen Substanz und grösser bei Neugeborenen oder bei jüngeren Individuen als bei Erwachsenen. Beim Fötus enthält das Gehirn 879—926 p. m. Wasser. Nach Beobachtungen von WEISBACH[2]) ist der Gehalt an Wasser in den verschiedenen Teilen des Gehirnes (und des verlängerten Markes) in verschiedenen Altern ein verschiedener. Die folgenden Zahlen beziehen sich auf 1000 Teile, und zwar *A* bei Männern und *B* bei Weibern:

Wassergehalt des Gehirnes.

	20—30 Jahre		30—50 Jahre		50—70 Jahre		70—94 Jahre	
	A	B	A	B	A	B	A	A
Weisse Substanz des Gehirnes	695,6	682,9	683,1	703,1	701,9	689,6	726,1	722,0
Graue „ „ „	833,6	826,2	836,1	830,6	838,0	838,4	847,8	839.5
Gyri	784,7	792,0	795,9	772,9	796,1	796,9	802,3	801,7
Kleinhirn	788,3	794,9	778,7	789,0	787,9	784,5	803,4	797,9
Pons Varoli	734,6	740,3	725,5	722,0	720,1	714,0	727,4	724,4
Medulla oblongata . . .	744,3	740,7	732,5	729,8	722,4	730,6	736,2	733,7

Zusammensetzung in verschiedenen Altern.

Quantitative Analysen von dem Gehirne des Menschen in verschiedenen Altern, nämlich 6 Wochen, 2 und 19 Jahren, haben W. KOCH und S. MANN[3]) ausgeführt. Diese Analysen zeigen, dass mit zunehmendem Alter Wasser, Proteine, Extraktivstoffe und Salze relativ abnehmen, während Phosphatide, Zerebroside und besonders das Cholesterin eine starke Zunahme zeigen. Der in Lipoiden vorkommende Schwefel war bis zum 2 ten Jahre vermehrt, war aber dann und bei 19 Jahren in derselben Menge vorhanden.

[1]) Arch. f. exp. Path. u. Pharm. **48**.

[2]) Zit. nach K. B. HOFMANN, Lehrb. d. Zooch., Wien 1877, S. 121.

[3]) Journ. of Physiol. **36**, Proc. physiol. Soc. Nov. 1907.

Ältere Analysen von Petrowsky und von Baumstark[1]) können nicht den gegenwärtigen Anforderungen entsprechen, bestätigen aber im grossen und ganzen die in dem Obigen (S. 573) angegebene, ungleiche Verteilung der organischen Bestandteile auf graue und weisse Substanz.

Cholesterin.

Baumstark glaubte gefunden zu haben, dass ein Teil des Cholesterins in dem Gehirne in gebundenem Zustande, vielleicht als Ester, vorkommt; diese Ansicht hat indessen infolge neuerer Untersuchungen von Bünz als unrichtig sich erwiesen. Nach Bünz enthält nämlich das Gehirn weder Ester des Cholesterins mit höheren Fettsäuren noch andere Verbindungen des Cholesterins, welche beim Verseifen gespalten werden. Christine Tebb[2]) hat ebenfalls nur freies Cholesterin gefunden.

Von Interesse ist die von Koch[3]) ausgeführte Analyse des Gehirnes eines epileptischen Menschen. Da das Protagon von Koch als ein Gemenge aufgefasst wurde, finden sich in den Analysen keine Angaben über die Menge desselben. Da man keine zuverlässigen Methoden zur Bestimmung der, ihrer Natur nach wenig bekannten Stoffe Kephalin, Myelin, Phrenosin und Kerasin kennt, haben die für diese Stoffe angeführten Zahlen nur untergeordneten Wert. Die Analysen gaben folgende Zahlen, auf 1000 Teile berechnet.

Zusammensetzung des Menschengehirnes.

	Corpus callosum	Cortex (prefrontal.)
Wasser	679,7	841,3
Eiweissstoffe	32,0	50,0
Nukleoproteide	37,0	30,0
Neurokeratin	27,0 (Chittenden)	4,0 (Chittenden)
Extraktivstoffe (wasserlöslich)	15,1	15,8
Lezithine	51,9	31,4
Kephalin und Myelin	34,9	7,4
Phrenosin und Kerasin	45,7	15,5
Cholesterin	48,6	7,0
Schwefelhaltige Substanz	14,0	14,5
Mineralstoffe	8,2	8,7

Unter der Voraussetzung, dass die Zerebroside ausschliesslich in der Myelinscheide vorkommen, hat Koch, ausgehend von ihrer Menge in den untersuchten Teilen des Gehirnes, den Gehalt der analysierten Rindensubstanz an weissen Nerven zu berechnen versucht. Er kam auf Grund seiner Rechnung zu folgenden Werten für die als frei von Nervenfasern gedachte, reine graue Substanz, verglichen mit dem Corpus callosum. Die Zahlen beziehen sich auf 1000 Teile Trockensubstanz

Graue und weisse Substanz.

	Corpus callosum	Graue Substanz (frei von weisser Substanz)
Eiweiss	100,0	217,0
Nukleoproteide	115,6	96,6
Neurokeratin	84,0	000
Extraktivstoffe	47,5	59,2
Lezithine	162,2	76,7
Kephalin, Myelin	109,1	000
Phrenosin, Kerasin	142,9	000
Cholesterin	152,0	000
Schwefelhaltige Substanz	43,7	54,3

[1]) Petrowsky, Pflügers Arch. **7**; Baumstark, Zeitschr. f. physiol. Chem. **9**.

[2]) Bünz, Zeitschr. f. physiol. Chem. **46**; Chr. Tebb, Journ. of Physiol. **34**.

[3]) Amer. Journ. of Physiol. **11**.

Die obige Voraussetzung ist jedoch nicht hinreichend begründet und um so weniger wahrscheinlich, als Fr. Falk[1]) Zerebroside sowohl in markhaltigen wie in marklosen Nervenfasern fand. Die marklosen gaben aber viel weniger Stoffe an die angewandten Extraktionsmittel als die markhaltigen ab, nämlich 11,51 p. c. Extrakt, gegen 46,59 p. c. Das Extrakt der ersteren war ärmer an Zerebrosiden, aber reicher an Cholesterin, Kephalin und Lezithin als das der markhaltigen Nerven, wie folgende Zahlen zeigen. Nerven.

	Marklose Fasern in p. m. des Gesamtextr.	Markhaltige Fasern in p. m. des Gesamtextr.
Cholesterin	470	250
Kephaline	237	124
Zerebroside	60	182
Lezithine	98	29

Nach Noll soll die weisse Substanz des Rückenmarkes etwas reicher an Protagon als die des Gehirnes sein, und bei Nervendegeneration soll die Menge des Protagons abnehmen. Die von ihm verwandte Methode gestattet aber, wie natürlich ist, keine genaue Bestimmung des umstrittenen Stoffes Protagon. Mott und Halliburton[2]) haben ferner gezeigt, dass bei degenerativen Krankheiten des Nervensystems die Menge der phosphorhaltigen Substanz abnimmt und dass hierbei, namentlich bei allgemeiner Paralyse, Cholin in die Zerebrospinalflüssigkeit und in das Blut übergeht. In degenerierten Nerven nimmt die Menge des Wassers zu und die des Phosphors ab. Vergleichende Untersuchungen des Zentralnervensystems von normalen und an Dementia praecox leidenden Personen (fünf Fälle) hat ferner W. Koch[3]) ausgeführt; die Abweichungen von der normalen Zusammensetzung sind jedoch weder so gross noch so konstant, dass man sichere Schlüsse ziehen könnte. Nervendegeneration.

Die Menge des Neurokeratins in den Nerven und in verschiedenen Teilen des Zentralnervensystems ist von Kühne und Chittenden[4]) näher bestimmt worden. Sie fanden in dem Plexus brachialis 3,16 p. m., in der Kleinhirnrinde 3,12 p. m., in der weissen Substanz des Grosshirnes 22,434, in der weissen Substanz des Corpus callosum 25,72—29.02 p. m. und in der grauen Substanz der Grosshirnrinde (möglichst frei von weisser Substanz) 3,27 p. m. Neurokeratin. Die weisse Substanz ist also sehr bedeutend reicher an Neurokeratin als die peripherischen Nerven oder die nicht reine graue Substanz. Nach Griffiths[5]) vertritt bei Insekten und Crustaceen das Neurochitin das Neurokeratin. Die Menge des ersteren betrug 10,6—12 p. m. Verteilung des Neurokeratins.

Die Menge der Mineralbestandteile in dem Gehirne betrug nach Geoghegan 2,95—7,08 p. m. In 1000 Teilen frischen wasserhaltigen Gehirnes fand er

[1]) Fritz Falk, Bioch. Zeitschr. **13**.

[2]) Noll, Zeitschr. f. physiol. Chem. **27**; Mott u. Halliburton, Philos. Transact. Ser. B **191** (1899) u. **194** (1901).

[3]) Arch. of Neurol. **3**, zitiert nach Bioch. Zentralbl. **6**, S. 330.

[4]) l. c. Fussnote 2, S. 573.

[5]) Compt. Rend. **115**.

Cl 0,43—1,32, PO_4 0,956—2,016, CO_3 0,244—0,796, SO_4 0,102—0,220, $Fe_2(PO_4)_2$ 0,01—0,098, Ca 0,005—0,022, Mg 0,016—0,072, K 0,58—1,778, Na 0,450—1,114 Teile. Die graue Substanz liefert eine alkalische, die weisse eine saure Asche.

Anhang.

Die Gewebe und Flüssigkeiten des Auges.

Die Retina.

Die Retina enthält als Ganzes 865—899,9 p. m. Wasser; 57,1—84,5 p. m. Proteinstoffe — Myosin, Albumin und Muzin (?); 9,5—28,9 p. m. Lezithin und 8,2—11,2 p. m. Salze (Hoppe-Seyler und Cahn)[1]). Die Mineralstoffe enthielten 422 p. m. Na_2HPO_4 und 352 p. m. NaCl.

Diejenigen Stoffe, welche die verschiedenen Segmente der Stäbchen und Zapfen bilden, sind nicht näher erforscht, und das grösste Interesse knüpft sich an die Farbstoffe der Retina an.

Sehpurpur.

Sehpurpur, auch Rhodopsin, Erythropsin oder Sehrot genannt, nennt man den Farbstoff der Stäbchen. Im Jahre 1876 beobachtete Boll[2]), dass die Stäbchenschicht der Retina im Leben eine purpurrote Farbe hat, welche durch Lichteinwirkung erblasst. Kühne[3]) hat später gezeigt, dass diese rote Farbe nach dem Tode des Tieres, wenn das Auge vor dem Tageslichte geschützt oder im Natriumlichte untersucht wird, längere Zeit bestehen kann. Durch dieses Verhalten wurde es auch möglich, diese Substanz zu isolieren und näher zu studieren.

Vorkommen des Sehpurpurs.

Das Sehrot (Boll) oder der Sehpurpur (Kühne) ist hauptsächlich durch die Untersuchungen Kühnes bekannt geworden. Der Farbstoff kommt ausschliesslich in den Stäbchen und nur in dem äussersten Teile derselben vor. Bei solchen Tieren, deren Retina keine Stäbchen hat, fehlt der Sehpurpur, welcher selbstverständlich auch in der Macula lutea fehlt. Bei einer Art Fledermaus (Rhinolophus hipposideros), wie auch bei Hühnern, Tauben und neugeborenen Kaninchen hat man in den Stäbchen keinen Sehpurpur gefunden.

Eigenschaften des Sehpurpurs.

Eine Lösung von Sehpurpur in Wasser, welches 2—5 p. c. kristallisierte Galle, welche das beste Lösungsmittel des Sehpurpurs ist, enthält, ist purpurrot, ganz klar, nicht fluoreszierend. Beim Eintrocknen dieser Lösung in vacuo erhält man einen, karminsaurem Ammoniak ähnlichen Rückstand, welcher violette oder schwarze Körner enthält. Dialysiert man die obige Lösung gegen Wasser, so diffundiert die Galle weg und der Sehpurpur scheidet sich als eine violette Masse aus. Unter allen Verhältnissen, selbst wenn er sich noch in der Retina

[1]) Zeitschr. f. physiol. Chem. **5**.

[2]) Monatsber. d. Kgl. Preuss. Acad. 12. Nov. 1876.

[3]) Die Untersuchungen über Sehpurpur von Kühne und seinen Schülern, Ewald u. Ayres finden sich in: Unters. aus dem physiol. Inst. der Universität Heidelberg **1** u. **2** und in Zeitschr. f. Biol. **32**.

vorfindet, wird der Sehpurpur von direktem Sonnenlicht rasch und von zerstreutem Licht der Intensität desselben entsprechend gebleicht. Dabei geht er durch Rot und Orange in Gelb über. Das rote Licht bleicht den Sehpurpur langsam, das ultrarote Licht bleicht ihn nicht. Eine Lösung von Sehpurpur zeigt keinen besonderen Absorptionsstreifen, sondern nur eine allgemeine Absorption, welche etwas nach der roten Seite von D anfängt und bis zu G sich erstreckt. Die stärkste Absorption findet sich bei E. Sehpurpur.

Koettgen und Abelsdorf[1]) haben gezeigt, dass es, in Übereinstimmung mit der Ansicht von Kühne, zwei Arten von Sehpurpur, die eine bei Säugern, Vögeln und Amphibien, die andere, mehr violettrote bei Fischen gibt. Jene hat ihr Absorptionsmaximum im Grün, diese im Gelbgrün.

Der Sehpurpur wird auch beim Erwärmen, bei 52—53° C nach einigen Stunden und bei + 76° fast momentan, zerstört. Durch Alkalien, Säuren, Alkohol, Äther und Chloroform wird er ebenfalls zerstört. Dagegen widersteht er der Einwirkung von Ammoniak oder Alaunlösung.

Da der Sehpurpur im Lichte leicht zerstört wird, muss er auch im Leben regeneriert werden können. Kühne hat in der Tat auch gefunden, dass die Retina des Froschauges, wenn sie starkem Sonnenlichte längere Zeit ausgesetzt wird, erbleicht, ihre Farbe aber allmählich wieder erhält, wenn man die Tiere im Dunkeln lässt. Diese Regeneration des Sehpurpurs ist eine Funktion der lebenden Zellen in der Pigmentepithelschicht der Retina. Dies geht unter anderem daraus hervor, dass in einem abgelösten Stücke der Retina, welches vom Lichte erbleicht worden ist, der Sehpurpur wieder regeneriert werden kann, wenn man das abgelöste Retinastück vorsichtig auf die der Chorioidea anhaftende Pigmentepithelschicht legt. Mit dem dunklen Pigmente, dem Melanin oder Fuszin, in den Epithelzellen hat die Regeneration, wie es scheint, nichts zu tun. Eine teilweise Regeneration scheint übrigens nach Kühne auch in der vollständig lospräparierten Retina stattfinden können. Infolge der Eigenschaft des Sehpurpurs, auch im Leben vom Lichte gebleicht zu werden, kann man, wie Kühne gezeigt hat (unter besonderen Verhältnissen und bei Beobachtung von besonderen Kautelen nach einer intensiven oder mehr anhaltenden Lichtwirkung) nach dem Tode auf der Retina zurückbleibende helle Bilder von Fensteröffnungen u. dergl., sogenannte Optogramme, erhalten. Regeneration des Sehpurpurs. Optogramme.

Die physiologische Bedeutung des Sehpurpurs ist unbekannt. Dass der Sehpurpur für das Sehen nicht direkt notwendig sein kann, geht daraus hervor, dass er bei einigen Tieren und ebenso in den Zapfen fehlt.

Die Darstellung des Sehpurpurs muss stets bei ausschliesslicher Natriumbeleuchtung geschehen. Aus den freipräparierten Netzhäuten wird der Sehpurpur mit einer wässerigen Lösung von kristallisierter Galle extrahiert. Die filtrierte Lösung wird in vacuo eingetrocknet oder der Dialyse unterworfen, bis der Sehpurpur sich ausscheidet. Um ganz hämoglobinfreie Lösungen von Sehpurpur zu gewinnen, soll man die Lösung des Sehpurpurs in Cholaten mit Magnesiumsulfat sättigen, den ausgefällten Farbstoff mit gesättigter Magnesiumsulfatlösung Darstellung.

[1]) Zentralbl. f. Physiol. **9**, auch Malys Jahresb. **25**, S. 351.

auswaschen und dann in Wasser mit Hilfe des gleichzeitig ausgefällten Cholates lösen [1]).

Farbstoffe der Zapfen.

Die Farbstoffe der Zapfen. In dem inneren Segmente der Zapfen findet sich bei Vögeln, Reptilien und Fischen ein kleines Fettkügelchen von wechselnder Farbe. Aus diesem Fette hat KÜHNE [2]) einen grünen, gelben und roten Farbstoff — bezw. Chlorophan, Xantophan und Rhodophan — isoliert.

Melanin oder Fuszin.

Das dunkle Pigment in den Epithelzellen der Netzhaut, welches früher Melanin genannt wurde, von KÜHNE und MAYS [3]) aber Fuszin genannt wird, ist eisenhaltig, löst sich in konzentrierten Alkalilaugen oder konzentrierter Schwefelsäure beim Erwärmen, ist aber wie die sog. Melanine überhaupt nicht viel studiert worden. Das in den Augenhäuten sonst vorkommende dunkle Pigment soll in Zusammenhang mit den Melaninen (Kap. 16) besprochen werden.

Der **Glaskörper** wird oft als eine Art Gallertgewebe betrachtet. Die Häute desselben bestehen nach C. MÖRNER aus leimgebender Substanz. Die Glasflüssigkeit enthält ein wenig Eiweiss und ausserdem, wie MÖRNER gezeigt hat, ein

Der Glaskörper.

durch Essigsäure fällbares Mukoid, das Hyalomukoid, welches 12,27 p. c. N und 1,19 p. c. S enthält. Unter den Extraktivstoffen hat man ein wenig Harnstoff — nach PICARD 5 p. m., nach RÄHLMANN 0,64 p. m. — nachgewiesen. PAUTZ [4]) hat — ausser etwas Harnstoff — Paramilchsäure und, in Übereinstimmung mit den Angaben von CHABBAS, JESNER und KUHN, Glukose im Glaskörper des Ochsen nachweisen können. Die Reaktion des Glaskörpers ist alkalisch und der Gehalt an festen Stoffen beträgt etwa 9—11 p. m. Die Menge der Mineralstoffe ist etwa 6—9 p. m. und die der Proteinstoffe 0,7 p. m. Bezüglich des Humor aqueus vergl. S. 338.

Die **Kristalllinse.** Diejenige Substanz, welche die Linsenkapsel darstellt, ist erst vor einiger Zeit von C. MÖRNER untersucht worden. Sie gehört nach ihm einer besonderen Gruppe von Proteinstoffen an, die er Membranine genannt hat. Die Membranine sind bei gewöhnlicher Temperatur in Wasser, Salzlösungen, verdünnten Säuren und Alkalien unlösliche Stoffe, die wie die Muzine beim Sieden mit einer verdünnten Mineralsäure eine reduzierende Substanz geben.

Die Linsenkapsel.

Sie enthalten bleischwärzenden Schwefel. Von dem MILLONschen Reagenze werden sie sehr schön rot gefärbt, geben aber mit konzentrierter Salzsäure oder dem Reagenze von ADAMKIEWICZ keine charakteristische Färbung. Von Pepsinchlorwasserstoffsäure oder Trypsinlösung werden sie sehr schwer gelöst. In der Wärme werden sie von verdünnten Säuren und Alkalien gelöst. Das Membranin der Linsenkapsel enthält 14,10 p. c. N und 0,83 p. c. S und es ist weniger schwerlöslich als dasjenige der DESCEMETschen Haut.

Die Hauptmasse der festen Stoffe der Kristalllinse besteht aus Eiweissstoffen, deren Natur durch die Untersuchungen von C. MÖRNER [5]) näher er-

[1]) KÜHNE, Zeitschr. f. Biol. **32**.

[2]) KÜHNE, Die nichtbeständigen Farben der Netzhaut. Unters. aus dem physiol. Inst. Heidelberg **1**, S. 341.

[3]) Ebenda **2**, S. 324.

[4]) MÖRNER, Zeitschr. f. physiol. Chem. **18**; PICARD, zit. nach GAMGEE, Physiol. Chem. **1**, S. 454; RÄHLMANN, MALYS Jahresb. **6**, S. 219; PAUTZ, Zeitschr. f. Biol. **31**. Hier findet man auch sehr vollständige Literaturangaben.

[5]) Zeitschr. f. physiol. Chem. **18**. Hier findet man auch die einschlägige Literatur.

mittelt worden ist. Diese Eiweissstoffe sind teils in verdünnter Salzlösung unlöslich und teils darin löslich.

Das unlösliche Eiweiss. Die Linsenfasern bestehen aus einer in Wasser und Salzlösung unlöslichen Eiweisssubstanz, die von MÖRNER Albumoid genannt wird. Das Albumoid löst sich leicht in sehr verdünnten Säuren oder Alkalien. Die Lösung in Kalilauge von 0,1 p. c. ähnelt sehr einer Alkalialbuminatlösung, gerinnt aber nach fast vollständiger Neutralisation und Zusatz von 8 p. c. NaCl bei gegen 50° C. Das Albumoid hat folgende Zusammensetzung: **C** 53,12; **H** 6,8, **N** 16,62 und **S** 0,79 p. c. Die Linsenfasern selbst enthielten 16,61 p. c. **N** und 0,77 p. c. **S**. Die inneren Teile der Linse sind bedeutend reicher an Albumoid als die äusseren. Die Menge des Albumoids in der ganzen Linse beträgt als Mittel etwa 480 p. m. von dem Gesamtgewichte der Eiweissstoffe der Linse. Linsenfasern.

Das lösliche Eiweiss besteht, abgesehen von einer geringen Menge Albumin, aus zwei Globulinen, dem α- und β-Kristallin. Diese zwei Globuline unterscheiden sich voneinander durch folgendes. Das α-Kristallin enthält 16,68 p. c. **N** und 0,56 p. c. **S**; das β-Kristallin dagegen bezw. 17,04 und 1,27 p. c. Jenes gerinnt bei etwa + 72° C, dieses bei + 63° C. Ausserdem wird das β-Kristallin aus salzfreier Lösung weit schwieriger und unvollständiger von Essigsäure oder Kohlensäure gefällt. Keines der beiden Globuline wird von NaCl im Überschuss, sei es bei Zimmertemperatur oder bei + 30° C gefällt. Dagegen fällen Magnesium- oder Natriumsulfat in Substanz bei der letztgenannten Temperatur die beiden Globuline vollständig. Diese zwei Globuline sind nicht gleichförmig in der Linsenmasse verteilt. Die Menge des α-Kristallins nimmt nämlich in der Linse von aussen nach innen ab, die des β-Kristallins dagegen umgekehrt von aussen nach innen zu. Eiweisskörper der Linse.

A. BÉCHAMP unterscheidet in dem Wasserextrakte der Kristalllinse folgende zwei Eiweissstoffe. Die Phacozymase, welche bei + 55° gerinnen soll, ein diastatisches Enzym enthält und die spez. Drehung $(\alpha)\,j = -41°$ hat, und das Kristalbumin mit der spez. Drehung $(\alpha)\,j = -80{,}3°$. Aus dem in Wasser unlöslichen Rückstand der Linse konnte BÉCHAMP mit Salzsäure einen Eiweisskörper von der spez. Drehung $(\alpha)\,j = -80{,}2°$, das Kristallfibrin, extrahieren.

So weit die bisherigen Erfahrungen reichen, scheint die Linse keinen wie das Fibrinogen spontan gerinnenden Eiweisskörper zu enthalten. Diejenige Trübung, welche nach dem Tode auftritt, rührt nach KÜHNE von ungleichmässigen Veränderungen in der Konzentration des Inhaltes der Linsenröhren her, welche Veränderungen durch veränderte Diffusionsverhältnisse zustande kommen. Auch die bei Diabetes auftretende Trübung hat man durch Wasserentziehung zu erklären versucht. Die Ansichten über diese Frage gehen jedoch auseinander. Trübungen der Linse.

Als Mittelzahlen von vier Analysen hat LAPTSCHINSKY[1]) für die Linse von Rindern folgende Zusammensetzung, auf 1000 Teile berechnet, gefunden: Zusammensetzung der Linse.

Eiweissstoffe	349,3
Lezithin	2,3
Cholesterin	2,2

[1]) PFLÜGERS Arch. **13**.

Fett	2,9
Lösliche Salze	5,3
Unlösliche Salze	2,4

Die Linse.

Beim Katarakt soll der Gehalt an Eiweiss vermindert und die Menge des Cholesterins vermehrt sein. Diese Angaben sind weiterer Nachprüfung bedürftig[1]).

Der Gehalt der frischen, wasserhaltigen Linse von Rindern an den verschiedenen Eiweissstoffen ist nach MÖRNER folgender:

Albumoid (Linsenfasern)	170 p. m.
β-Kristallin	110 „ „
α-Kristallin	68 „ „
Albumin	2 „ „

Kornea.

Das **Kornealgewebe** ist schon früher abgehandelt worden (S. 522). Die **Sclerotica** ist noch nicht näher untersucht und die **Chorioidea** ist hauptsächlich nur durch ihren Gehalt an Farbstoff, Melanin (vergl. Kap. 16), von Interesse.

Die Tränen bestehen aus einer wasserhellen, alkalisch reagierenden Flüssigkeit von salzigem Geschmack. Nach den Analysen von LERCH[2]) enthalten sie 982 p. m. Wasser, 18 p. m. feste Stoffe mit 5 p. m. Albumin und 13 p. m. NaCl.

Die Flüssigkeiten des inneren Ohres.

Peri- und Endolymphe.

Die **Peri-** und **Endolymphe** sind alkalische Flüssigkeiten, welche nebst Salzen — in derselben Menge wie in den Transsudaten — Spuren von Eiweiss und bei gewissen Tieren (Dorsch) angeblich auch Muzin enthalten. Die Menge des Muzins soll grösser in der Peri- als in der Endolymphe sein.

Die **Otholithen** enthalten 745—795 p. m. anorganische Substanz, hauptsächlich kristallisiertes Kalziumkarbonat. Die organische Substanz soll dem Muzin am meisten ähnlich sein.

---

[1]) Vergl. O. GROSS, Arch. f. Augenheilk. **55** u. **58**.

[2]) Zit. nach v. GORUP-BESANEZ, Lehrb. der physiol. Chem., 4. Aufl., S. 401.

Dreizehntes Kapitel.

Die Fortpflanzungsorgane.

a) Männliche Geschlechtsabsonderungen.

Die **Hoden** sind chemisch wenig untersucht. In den Hoden von Tieren hat man Eiweissstoffe verschiedener Art, Serumalbumin, Alkalialbuminat (?) und einen der hyalinen Substanz Rovidas verwandten Eiweisskörper, ferner Leuzin, Tyrosin, Kreatin, Purinbasen, Cholesterin, Lezithin, Inosit und Fett gefunden. Bezüglich des Vorkommens von Glykogen sind die Angaben etwas widersprechend. In den Hoden von Vögeln hat Dareste[1]) stärkeähnliche Körnchen gefunden, die mit Jod, obgleich nur schwierig, blau gefärbt werden können. Die Hoden.

Bei Hodenautolyse fand Levene[2]) Tyrosin, Alanin, Leuzin, Aminobuttersäure, Aminovaleriansäure, α-Prolin, Phenylalanin, Asparaginsäure, Glutaminsäure und Hypoxanthin. Pyrimidin- und Hexonbasen konnten nicht nachgewiesen werden. Autolyse.

Der **Samen** ist als ejakulierte Flüssigkeit weiss oder weisslich gelb, dickflüssig, klebrig, von milchigem Aussehen mit weisslichen, undurchsichtigen Klümpchen. Das milchige Aussehen rührt von den Samenfäden her. Der Samen ist schwerer als Wasser, eiweisshaltig, von neutraler oder schwach alkalischer Reaktion und eigentümlichem spezifischem Geruch. Bald nach der Ejakulation wird der Samen gallertähnlich, als ob er geronnen wäre, wird dann aber wieder dünnflüssig. Mit Wasser verdünnt, setzt er weisse Flöckchen oder Fetzen ab (Henles Fibrin). Nach den Analysen von Slowtzoff[3]) enthält der Samen des Menschen als Mittel 96,8 p. m. feste Stoffe mit 9 p. m. anorganischer und 87,8 p. m. organischer Substanz. Die Menge der Proteinsubstanzen war im Mittel 22,6 p. m. und die der ätherlöslichen Stoffe 1,69 p. m. Die Proteinsubstanzen bestehen aus Nukleoproteid, Spuren von Muzin, Albumin und albumoseähnlicher Substanz (schon früher von Posner gefunden). Nach Der Samen.

[1]) Compt. Rend. **74.**

[2]) Amer. Journ. of Physiol. **11.**

[3]) Zeitschr. f. physiol. Chem. **35.**

Cavazzani[1]) enthält der Samen verhältnismässig viel Nukleon, mehr als irgend ein Organ. Die Mineralstoffe bestehen hauptsächlich aus Kalziumphosphat und ziemlich viel Chlornatrium. Kalium kommt in nur geringer Menge vor.

Der Samen in dem Vas deferens unterscheidet sich von dem ejakulierten Samen hauptsächlich dadurch, dass ihm der eigentümliche Geruch fehlt. Dieser letztere rührt nämlich von der Beimengung des Prostatasekretes her. Das Sekret der Prostata, welches nach Iversen ein milchiges Aussehen und gewöhnlich eine alkalische, nur sehr selten eine neutrale Reaktion hat, enthält kleine Mengen Eiweiss, besonders Nukleoproteide neben fibrinogen- und muzinähnlicher Substanz (Stern)[2]), und Mineralstoffe, besonders NaCl. Ausserdem enthält es das Enzym Vesikulase (vergl. unten), Lezithin, Cholin (Stern) und eine kristallisierte Verbindung von Phosphorsäure mit einer Base, C_2H_5N. Diese Verbindung nennt man die Böttcherschen Spermakristalle, und der spezifische Geruch des Samens soll von einer teilweisen Zersetzung derselben herrühren.

Das Prostatasekret.

Diese, beim langsamen Eintrocknen des Spermas auftretenden Kristalle, welche übrigens auch an in Alkohol aufbewahrten anatomischen Präparaten beobachtet worden sind, scheinen nicht mit den in Blut- und Lymphdrüsen bei der Leukämie gefundenen Charcot-Leydenschen Kristallen identisch zu sein (Th. Cohn, B. Lewy)[3]). Nach Schreiner)[4]) stellen sie, wie oben angedeutet, eine Verbindung von Phosphorsäure mit einer von ihm entdeckten Base, dem Spermin, C_2H_5N, dar.

Das **Spermin.** Über die Natur dieser Base ist man nicht einig. Nach den Untersuchungen von Ladenburg und Abel war es nicht unwahrscheinlich, dass das Spermin mit dem Äthylenimin identisch sei, aber diese Identität wird von Majert und A. Schmidt wie auch von Poehl geleugnet. Die Verbindung des Spermins mit Phosphorsäure — die Böttcherschen Spermakristalle — ist unlöslich in Alkohol, Äther und Chloroform, sehr schwer löslich in kaltem, leichter löslich in heissem Wasser und leicht löslich in verdünnten Säuren oder Alkalien, auch kohlensauren Alkalien und Ammoniak. Die Base wird gefällt von Gerbsäure, Quecksilberchlorid, Goldchlorid, Platinchlorid, Kaliumwismutjodid und Phosphorwolframsäure. Das Spermin hat eine tonisierende Wirkung und nach Poehl[5]) hat es eine ausgesprochene Wirkung auf die Oxydationsvorgänge im Tierkörper.

Spermin.

Durch Zusatz von Jodjodkalium zum Sperma kann man charakteristische dunkelbraun oder blauschwarz gefärbte Kriställchen erhalten, die Florencesche Spermareaktion, welche man vielfach als eine Reaktion auf Spermin aufgefasst hat. Nach Bocarius[6]) soll diese Reaktion jedoch von dem Cholin herrühren.

Florencesche Kristalle.

---

[1]) Posner, Berl. klin. Wochenschr. 1888, Nr. 21 und Zentralbl. f. d. med. Wiss. 1890, S. 497; Cavazzani, Bioch. Zentralbl. I, S. 502 und Zentralbl. f. Physiol. **19**.

[2]) Iversen, Nord. med. Ark. **6**, auch Malys Jahresb. **4**, S. 358; Stern, Bioch. Zentralbl. I, S. 748.

[3]) Th. Cohn, Zentralbl. f. allg. Pathol. und path. Anat. **10** (1899) u. Zeitschr. f. Urolog. 1908, **2**; B. Lewy, Zentralbl. f. d. med. Wiss. 1899, S. 479.

[4]) Annal. de Chem. u. Pharm. **194**.

[5]) Ladenburg u. Abel, Ber. d. d. Chem. Gesellsch. **21**; Majert u. A. Schmidt ebenda **24**; Poehl, Compt. Rend. **115**, Berlin. klin. Wochenschr. 1891 u. 1893, Deutsch. med. Wochenschr. 1892 u. 1895 und Zeitschr. f. klin. Med. 1894.

[6]) Über die sog. Florencesche Spermareaktion vergl. man unter anderen, Posner, Berlin. klin. Wochenschr. 1897 und Richter, Wien. klin. Wochenschr. 1897; Bocarius, Zeitschr. f. physiol. Chem. **34**.

Nach Camus und Gley[1]) hat bei einigen Nagern die Prostataflüssigkeit die Fähigkeit, den Inhalt der Samenblasen zum Gerinnen zu bringen. Diese Fähigkeit soll durch eine besondere Fermentsubstanz (Vesikulase) der Prostataflüssigkeit bedingt sein.

Die **Samenfäden** (Spermatozoen) des Menschen zeigen eine grosse Resistenz gegen chemische Reagenzien überhaupt. Sie lösen sich nicht vollständig in konzentrierter Schwefelsäure, Salpetersäure, Essigsäure oder siedend heisser Sodalösung. Von einer siedend heissen Lösung von Ätzkali werden sie jedoch gelöst. Sie widerstehen der Fäulnis und nach dem Eintrocknen können sie mit Erhaltung ihrer Form von einer 1 prozentigen Kochsalzlösung wieder aufgeweicht werden. Bei vorsichtigem Erhitzen kann man nach dem Glühen eine Asche erhalten, in welcher die Formen der Spermatozoen noch zu erkennen sind. Die Menge der Asche ist etwa 50 p. m. und sie besteht zum grössten Teil, $^3/_4$, aus Kaliumphosphat. Die Samenfäden.

Die Samenfäden zeigen bekanntlich Bewegungen, deren Ursache indessen noch nicht aufgeklärt ist. Diese Bewegungen können sehr lange, unter Umständen in der Leiche mehrere Tage nach dem Tode und in dem Sekrete des Uterus angeblich länger als eine Woche andauern. Saure Flüssigkeiten heben die Bewegung auf, ohne die Spermatozoen zu töten; von mehreren Metallsalzen, Antisepticis, Alkohol, Äther etc. wird die Bewegung vernichtet. In schwach alkalischen Flüssigkeiten, namentlich in alkalisch reagierenden tierischen Sekreten wie auch in passend verdünnten Neutralsalzlösungen erhält sich dagegen die Bewegung längere Zeit[2]). Bewegungsfähigkeit der Samenfäden.

Die Spermatozoen sind Kernbildungen und dementsprechend sind sie auch reich an Nukleinsäure, die in den Köpfen enthalten ist. Die Schwänze enthalten Eiweiss und sind ausserdem reich an Lezithin, Cholesterin und Fett, welche Stoffe nur in sehr geringen Mengen (wenn überhaupt) in den Köpfen vorkommen. Die Schwänze scheinen in ihrer Zusammensetzung den marklosen Nerven oder dem Achsenzylinder am nächsten verwandt zu sein. Die Köpfe enthalten bei allen bisher untersuchten Tierarten Nukleinsäure, die bei Fischen teils mit Protaminen und teils mit Histonen verbunden ist. Bei anderen Tieren, wie beim Stier und Eber, kommen neben der Nukleinsäure eiweissartige Substanzen, aber kein Protamin vor. Spermatozoen.

Unsere Kenntnis von der chemischen Zusammensetzung der Spermatozoen verdanken wir in erster Linie den wichtigen Untersuchungen Mieschers[3]) über die Lachsmilch. Die Zwischenflüssigkeit der Spermatozoen ist beim Rheinlachse eine verdünnte Salzlösung, die 1,3—1,9 p. m. organische und 6,5—7,6 p. m. anorganische Stoffe enthält. Die letzteren bestehen vorwiegend aus Natriumchlorid und -karbonat nebst etwas Kaliumchlorid und -sulfat. Sie enthält ferner nur Spuren von Eiweiss, aber kein Pepton (Albumose). Die festen Stoffe der Lachsmilch.

[1]) Compt. rend. soc. biol. **48**, **49**.

[2]) Vergl. G. Günther, Pflügers Arch. **118**.

[3]) Vergl. die Abhandlungen von Miescher in „Die histochemischen und physiologischen Arbeiten von Friedrich Miescher, gesammelt und herausgegeben von seinen Freunden“ (Leipzig, Vogel 1897).

Schwänze bestanden aus 419 p. m. Eiweiss, 318,3 p. m. Lezithin und 262,7 p. m. Fett und Cholesterin. Die mit Alkohol-Äther erschöpften Köpfe enthielten rund 960 p. m. nukleinsaures Protamin, welches indessen nicht gleichmässig, sondern derart verteilt sein soll, dass die äussere Schicht aus basischem und das Innere dagegen aus saurem nukleinsaurem Protamin besteht. Ausser dem nukleinsauren Protamin können also die Köpfe höchstens sehr geringfügige Mengen organischer Substanz enthalten. Als eine solche ist zu nennen eine stickstoffhaltige eisenreiche Substanz, welche die Millonsche Reaktion gab und welche von Miescher Karyogen genannt wurde. Das unreife, in der Entwickelung begriffene Lachssperma enthält zwar auch Nukleinsäure, aber dagegen kein Protamin, sondern eine Eiweisssubstanz, „Albuminose", die vielleicht eine Vorstufe des Protamins darstellt. Wie beim Lachse bestehen auch beim Hering nach Kossel und Mathews[1]) die Spermatozoenköpfe aus nukleinsaurem Protamin und sie sind frei von Eiweiss.

Chemische Zusammensetzung.

Für ein Verständnis der Befruchtung und der Entwickelung des Eies hat die chemische Untersuchung der Spermatozoen noch keine Anhaltspunkte geliefert.

Spermatin hat man einen nicht näher studierten, alkalialbuminatähnlichen Bestandteil des Spermas genannt.

Prostatakonkremente.

Prostatakonkremente gibt es zweierlei Art. Die einen sind sehr klein, meistens oval mit konzentrischen Schichten. Bei jüngeren, nicht aber bei älteren Personen werden sie von Jod blau gefärbt (Iversen)[2]). Die anderen stellen grössere, bisweilen stecknadelkopfgrosse, überwiegend aus Kalziumphosphat (etwa 700 p. m.) mit nur einer geringen Menge — gegen 160 p. m. — organischer Substanz bestehende Konkremente dar.

b) Weibliche Fortpflanzungsorgane.

Das Stroma der **Eierstöcke** bietet vom physiologisch-chemischen Gesichtspunkte aus wenig Interesse dar, und der wichtigste Bestandteil des Ovariums, der Graafsche Follikel mit dem Ei, hat bisher noch nicht Gegenstand einer genaueren chemischen Untersuchung werden können. Die Flüssigkeit in den Follikeln (der Kühe) enthält nicht, wie man angegeben hat, die in gewissen pathologischen Ovarialflüssigkeiten gefundenen eigentümlichen Stoffe, Paralbumin oder Metalbumin, sondern scheint eine seröse Flüssigkeit zu sein. Die Narben der geborstenen Follikeln, die Corpora lutea, sind von einem amorphen Farbstoff, dem Lutein, gelb gefärbt. Daneben kommt jedoch auch bisweilen ein in Alkali nicht löslicher, kristallisierender, mit dem Bilirubin oder Hämatoidin nicht identischer Farbstoff (Piccolo und Lieben, Kühne und Ewald)[3]) vor, welcher durch sein spektrokopisches Verhalten ebenfalls als ein Lutein sich kennzeichnet.

Corpora lutea der Eierstöcke.

Von besonderem pathologischem Interesse sind die in den Ovarien oft

[1]) Zeitschr. f. physiol. Chem. **23**.

[2]) l. c.

[3]) Vergl. Kap. 6, S. 285.

vorkommenden Zysten, welche je nach ihrer verschiedenen Art und Abstammung einen wesentlich verschiedenen Inhalt haben können.

Die **serösen Zysten** (Hydrops folliculorum Graafii), welche durch eine Dilatation des Graafschen Follikels entstehen, enthalten eine vollkommen seröse Flüssigkeit, deren spez. Gewicht 1,005—1,022 beträgt. Ein spez. Gewicht von 1,020 ist weniger gewöhnlich. Meistens ist das spez. Gewicht niedriger, 1,005—1,014, mit einem Gehalte an festen Stoffen von 10—40 p. m. Soweit man bisher gefunden hat, scheint der Inhalt dieser Zysten von anderen serösen Flüssigkeiten nicht wesentlich verschieden zu sein. Seröse Zysten.

Die **Kolloid-** oder **Mukoid-Kystome**, welche aus den Pflügerschen Epithelschläuchen sich entwickeln, können einen Inhalt von sehr wechselnder Beschaffenheit haben.

In kleinen Zysten findet man bisweilen eine halbfeste, durchsichtige oder höchstens etwas trübe oder opalisierende Masse, welche erstarrtem Leime oder einer zitternden Gallerte ähnelt und welche auf Grund ihrer physikalischen Beschaffenheit Kolloid genannt worden ist. In anderen Fällen enthalten die Zysten eine dickflüssige, zähe Masse, welche zu langen Fäden ausgezogen werden kann, und je nachdem diese Masse in den verschiedenen Zysten mehr oder weniger mit seröser Flüssigkeit verdünnt ist, kann der Inhalt eine sehr wechselnde Konsistenz zeigen. In anderen Fällen endlich enthalten auch die kleinen Zysten eine dünne, wässerige Flüssigkeit. Die Farbe des Inhaltes ist auch sehr wechselnd. In einigen Fällen ist der Inhalt bläulichweiss, opalisierend, in anderen gelb, gelbbraun oder gelblich mit einem Stich ins Grünliche. Oft ist der Inhalt durch zersetzten Blutfarbstoff mehr oder weniger stark schokolade- oder rotbraun gefärbt. Die Reaktion ist alkalisch oder beinahe neutral. Das spezifische Gewicht, welches bedeutend schwanken kann, ist meistens 1,015—1,030, kann aber in selteneren Fällen einerseits 1,005—1,010, andererseits 1,050—1,055 betragen. Der Gehalt an festen Stoffen ist sehr schwankend. In seltenen Fällen beträgt er nur 10—20 p. m.; gewöhnlich wechselt er jedoch zwischen 50—70 bis 100 p. m. In seltenen Fällen hat man auch 150—200 p. m. feste Stoffe gefunden. Inhalt der Kolloid-Kystome.

Als Formelemente hat man gefunden: rote und farblose Blutkörperchen, Körnchenzellen, teils fettdegenerierte Epithelzellen und teils grosse sogen. Gluge'sche Körperchen, feinkörnige Massen, Epithelzellen, Cholesterinkristalle und Kolloidkörperchen — grosse, kreisrunde, stark lichtbrechende Gebilde. Formelemente.

Wenn also der Inhalt der Kolloid- oder Mukoidkystome eine sehr wechselnde Beschaffenheit haben kann, so zeichnet er sich jedoch in den meisten Fällen durch eine stark schleimige oder fadenziehende Konsistenz, eine graugelbe, schokoladebraune oder bisweilen weissgraue Farbe und ein verhältnismässig hohes spez. Gewicht, 1,015—1,025, aus. Eine solche Flüssigkeit zeigt gewöhnlich keine spontane Fibringerinnung. Typische Beschaffenheit.

Als für diese Kystome charakteristische Bestandteile hat man das Kolloid, das Meta- und Paralbumin betrachtet.

Kolloid. **Kolloid.** Dieser Name bezeichnet eigentlich keine chemisch charakterisierbare Substanz, sondern eher nur eine bestimmte physikalische, an Leimgallerte erinnernde Beschaffenheit des Geschwulstinhaltes. Das Kolloid ist als krankhaftes Produkt in mehreren Organen gefunden worden.

Eigenschaften und Zusammensetzung. Das Kolloid ist eine gallertähnliche, in Wasser und Essigsäure nicht lösliche Masse, welche von Alkali gelöst wird und dabei in der Regel eine von Essigsäure oder von Essigsäure und Ferrozyankalium nicht fällbare Flüssigkeit gibt. Ein solches Kolloid ist von Pfannenstiel[1]) als Pseudomuzin β bezeichnet worden. Zuweilen findet man indessen auch ein Kolloid, welches, wenn es mit höchst verdünntem Alkali behandelt wird, eine muzinähnliche Lösung gibt. Das Kolloid ist dem Muzin nahe verwandt und wird von einigen Forschern als ein verändertes Muzin angesehen. Ein von Panzer analysiertes Eierstockkolloid enthielt 931 p. m. Wasser, 57 p. m. organische Substanz und 12 p. m. Asche. Die elementäre Zusammensetzung war **C** 47,27, **H** 5,86, **N** 8,40, **S** 0,79, **P** 0,54 und Asche 6,43 p. c. Ein in den Lungen gefundenes, von Würtz[2]) analysiertes Kolloid enthielt **C** 48,09, **H** 7,47, **N** 7,00 **O** (+ **S**) 37,44 p. c. Kolloid verschiedenen Ursprunges scheint jedoch eine ungleiche Zusammensetzung zu haben.

Metalbumin. Metalbumin. Unter diesem Namen hat Scherer[3]) eine von ihm in einer Ovarialflüssigkeit gefundene Proteinsubstanz beschrieben. Das Metalbumin wurde von Scherer als ein Eiweissstoff betrachtet; es gehört aber der Muzingruppe an und ist aus diesem Grunde von Hammarsten[4]) Pseudomuzin genannt worden.

Pseudomuzin. **Pseudomuzin.** Dieser Stoff, welcher wie die Muzine beim Sieden mit Säuren eine reduzierende Substanz gibt, ist ein Mukoid, dessen Zusammensetzung nach Hammarsten folgende ist: **C** 49,75, **H** 6,98, **N** 10,28, **S** 1,25, **O** 31,74 p. c. Mit Wasser gibt das Pseudomuzin schleimige, fadenziehende Lösungen, und diese Substanz ist es, welche vorzugsweise dem flüssigen Inhalte der Ovarialkystome seine typische fadenziehende Beschaffenheit verleiht. Die Lösungen gerinnen beim Sieden nicht, sondern werden dabei nur milchig opalisierend. Zum Unterschiede von Muzinlösungen werden die Pseudomuzinlösungen von Essigsäure nicht gefällt. Mit Alkohol geben sie eine grobflockige oder faserige, selbst nach längerem Aufbewahren unter Alkohol in Wasser noch lösliche Fällung.

Das Paralbumin ist eine andere, von Scherer entdeckte, in Ovarialflüssigkeiten vorkommende und auch in Aszitesflüssigkeiten bei gleichzeitiger Gegenwart von Ovarialzysten und Berstung derselben gefundene Substanz. · Sie

---

[1]) Arch. f. Gynäk. **38**.

[2]) Panzer, Zeitschr. f. physiol. Chem. **28**; Würtz bei Lebert, Beitr. zur Kenntnis des Gallertkrebses, Virchows Arch. **4**.

[3]) Verh. d. physik.-med. Gesellsch. in Würzburg **2** und Sitz.-Ber. der physik.-med. Gesellsch. in Würzburg für 1864 u. 1865. Nr. 6 in der Würzb. med. Zeitschr. **7**.

[4]) Zeitschr. f. physiol. Chem. **6**.

ist indessen nur ein Gemenge von Pseudomuzin mit wechselnden Mengen Eiweiss, und die Reaktionen des Paralbumins sind dementsprechend auch etwas wechselnd. Paralbumin.

Mitjukoff[1]) hat aus einer Ovarialzyste ein Kolloid isoliert, dessen Zusammensetzung C 51,76, H 7,76, N 10,7, S 1,09 und O 28,69 p. c. war und welches von Muzin und Pseudomuzin sich dadurch unterschied, dass es schon vor dem Sieden mit einer Säure die Fehlingsche Lösung reduzierte. Hierbei ist indessen zu bemerken, dass auch das Pseudomuzin beim Sieden mit hinreichend starkem Alkali oder bei Anwendung von konzentrierter Lauge sich spaltet und eine Reduktion bewirken kann. Diese Reduktion ist indessen, gegenüber der nach vorgängigem Erhitzen mit einer Säure auftretenden, nur schwach. Die von Mitjukoff isolierte Substanz wurde Paramuzin genannt. Paramuzin.

Sowohl das Pseudomuzin wie die Kolloide sind Mukoidsubstanzen, und das aus ihnen erhältliche Kohlehydrat ist, wie namentlich Fr. Müller, Neuberg und Heymann[2]) gezeigt haben, Glukosamin (Chitosamin). Aus dem Pseudomuzin erhielt Zängerle[3]) 30 p. c. Glukosamin, und Neuberg und Heymann haben es wahrscheinlich gemacht, dass Glukosamin das einzige, am Aufbau dieser Substanzen regelmässig beteiligte Kohlehydrat ist. Es liegen allerdings auch Angaben über das Vorkommen von Chondroitinschwefelsäure (oder einer verwandten Säure) in Pseudomuzin oder Kolloid vor (Panzer); aber ein solches Vorkommen kann nach der Erfahrung des Verfs. wenigstens kein konstantes sein. Glukosamin in Kolloidsubstanzen.

Als hydrolytische Spaltungsprodukte des Pseudomuzins hat Otori ausser Kohlehydratderivaten wie Lävulinsäure und Huminsubstanzen, Leuzin, Tyrosin, Glykokoll, Asparagin- und Glutaminsäure, Valeriansäure, Arginin, Lysin und Guanidin erhalten. Die Menge des Guanidins war, wie es scheint, grösser als dass sie von dem Arginin allein herrühren könnte, und dieser Stoff stammte deshalb vielleicht auch von einem anderen Komplexe her. Aus einem Kolloid, welches als Paramuzin sich verhielt, erhielt Pregl[4]) bei der Hydrolyse kein Glykokoll und nur Spuren von Diaminosäuren, aber sonst dieselben Aminosäuren wie Otori und ausserdem Alanin, Prolin, Phenylalanin und Tryptophan. Produkte der Hydrolyse.

Der Nachweis des Metalbumins und Paralbumins ist selbstverständlich gleichbedeutend mit dem Nachweise des Pseudomuzins. Eine typische, pseudomuzinhaltige Ovarialflüssigkeit ist in der Regel durch ihre physikalische Beschaffenheit hinreichend charakterisiert, und nur in dem Falle, dass in einer hauptsächlich serösen Flüssigkeit sehr kleine Mengen von Pseudomuzin enthalten sind, dürfte eine besondere chemische Untersuchung nötig werden. Man verfährt dabei auf folgende Weise. Das Eiweiss entfernt man durch Erhitzen zum Sieden unter Essigsäurezusatz, das Filtrat konzentriert man stark und fällt mit Alkohol. Den Niederschlag, ein Umwandlungsprodukt des Pseudomuzins, wäscht man sorgfältig mit Alkohol aus und löst ihn dann in Wasser. Ein Teil der Lösung wird mit Speichel bei Körpertemperatur digeriert und dann auf Zucker (von Glykogen oder Dextrin herrührend) geprüft. Bei Gegenwart von Glykogen führt man dieses mit Speichel in Zucker über, fällt noch einmal mit Alkohol Nachweis der Pseudomuzine.

[1]) K. Mitjukoff, Arch. f. Gynäk. **49**.

[2]) Müller, Verh. d. Naturf. Gesellsch. in Basel **12**, Hft. 2; Neuberg u. Heymann, Hofmeisters Beiträge **2**. Vergl. ferner Leathes, Arch. f. exp. Path. u. Pharm. **43**.

[3]) Münch. med. Wochenschr. 1900.

[4]) Otori, Zeitschr. f. physiol. Chem. **42** u. **43**; Pregl ebenda **58**.

und verfährt dann wie bei Abwesenheit von Glykogen. In diesem letztgenannten Falle setzt man nämlich der Lösung des Alkoholniederschlages in Wasser erst Essigsäure zu, um etwa vorhandenes Muzin auszufällen. Ein entstandener Niederschlag wird dann abfiltriert, das Filtrat mit 2 p. c. HCl versetzt und im Wasserbade einige Zeit erwärmt, bis die Flüssigkeit stark braun gefärbt worden ist. Bei Gegenwart von Pseudomuzin gibt die Lösung dann die Trommersche Probe.

Bestandteile der Zystenflüssigkeiten.

Übrige Proteinstoffe, welche man angeblich in Zystenflüssigkeiten gefunden hat, sind Serumglobulin und Serumalbumin, Pepton (?), Muzin und Muzinpepton (?). Fibrin kommt nur in Ausnahmefällen vor. Die Menge der Mineralstoffe beträgt als Mittel gegen 10 p. m. Die Menge der Extraktivstoffe (Cholesterin und Harnstoff) und des Fettes beträgt gewöhnlich 2—4 p. m. Die übrigen festen Stoffe, welche also die Hauptmasse ausmachen, sind Eiweisskörper und Pseudomuzin.

Intralizamentäre Zysten.

Die **intraligamentären, papillären Zysten** enthalten eine gelbe, gelbgrüne oder braungrünliche Flüssigkeit, welche entweder gar kein oder nur sehr wenig Pseudomuzin enthält. Das spez. Gewicht ist im allgemeinen ein ziemlich hohes, 1,032—1,036, mit 90—100 p. m. festen Stoffen. Die Hauptbestandteile sind die Eiweisskörper des Blutserums.

Die seltenen **Tubo-ovarialzysten** enthalten in der Regel eine wasserdünne, seröse, nicht pseudomuzinhaltige Flüssigkeit.

Inhalt der Parovarialzysten.

Die **Parovarialzysten** oder die Zysten der Ligamenta lata können eine sehr bedeutende Grösse erreichen. Im allgemeinen und bei ganz typischer Beschaffenheit ist der Inhalt eine wasserdünne, höchstens sehr blass gelbgefärbte, wasserhelle oder nur wenig opalisierende Flüssigkeit. Das spez. Gewicht derselben ist niedrig 1,002—1,009, und der Gehalt an festen Stoffen nur 10 bis 20 p. m. Pseudomuzin kommt bei typischer Beschaffenheit nicht vor. Eiweiss fehlt bisweilen, und wenn es vorkommt, ist seine Menge regelmässig eine sehr kleine. Die Hauptmasse der festen Stoffe besteht aus Salzen und Extraktivstoffen. In Ausnahmefällen kann die Flüssigkeit jedoch eiweissreich sein und ein hohes spez. Gewicht zeigen.

Bezüglich der quantitativen Zusammensetzung der verschiedenen Kystomflüssigkeiten kann auf die Arbeit von Oerum[1]) verwiesen werden.

Dermoidzysten.

Das Fett der Dermoidzysten ist von E. Ludwig und R. v. Zeynek untersucht worden. Sie fanden, ausser ein wenig Arachinsäure, Olein,- Stearin,- Palmitin- und Myristinsäure, Zetylalkohol und eine cholesterinähnliche Substanz. Bezüglich des Vorkommens von Zetylalkohol vergl. man jedoch die Arbeit von Ameseder[2]) Kap. 5, S. 228.

Uteruskolloid.

Das von Sollmann[3]) untersuchte Kolloid eines Uterusfibromes enthielt ein wasserlösliches Pseudomuzin und ein wasserunlösliches Kolloid (Paramuzin), die indessen beide gegen Alkohol etwas anders als die entsprechenden Substanzen aus Ovarialzysten sich verhielten.

---

[1]) Kemiske Studier over Ovariecystevædsker etc. Kœbenhavn. 1884. Vergl. auch Maly **14**, S. 459.

[2]) Ludwig u. v. Zeynek, Zeitschr. f. physiol. Chem. **23**; Ameseder ebenda **52**.

[3]) Amer. Gynecology, March, 1903.

Das Ei.

Die kleinen Eier des Menschen und der Säugetiere können aus leicht ersichtlichen Gründen kaum Gegenstand einer eingehenden Untersuchung werden. Bisher hat man auch hauptsächlich die Eier von Vögeln, Amphibien und Fischen, vor allem aber das Hühnerei, untersucht. Mit den Bestandteilen des letzteren werden wir uns auch hier beschäftigen.

Der **Dotter** des Hühnereies. In dem sogen. weissen Dotter, welcher die Keimscheibe mit einem bis zum Zentrum des Dotters (Latebra) reichenden Fortsatze derselben und ferner eine zwischen Dotter und Dotterhaut befindliche Schicht bildet, hat man Eiweiss, Nuklein, Lezithin und Kalium nachgewiesen (Liebermann)[1]. Das Vorkommen von Glykogen ist dagegen zweifelhaft. Die Dotterhaut besteht aus einem, dem Keratin in gewisser Hinsicht ähnlichen Albumoid (Liebermann). Der weisse Dotter.

Die Hauptmasse des Eidotters — der Nahrungsdotter oder das Eigelb — ist eine dickflüssige, undurchsichtige, blassgelbe oder orangegelbe, alkalisch reagierende Emulsion von mildem Geschmack. Der Dotter enthält Vitellin, Lezithin, Cholesterin, Fett, Farbstoffe, Spuren von Neuridin (Brieger)[2], Purinbasen (Mesernitzki)[3], Glukose in sehr geringer Menge und Mineralstoffe. Das Vorkommen von Zerebrin und von stärkeähnlichen Körnchen (Dareste)[4] ist nicht ganz sicher bewiesen. Der gelbe Dotter.

Im Eidotter hat man mehrere Enzyme gefunden, nämlich ein diastatisches (Müller und Masuyama), ein glykolytisches (Stepanek), welches bei Abwesenheit von Luft den Zucker in Alkoholgärung versetzt, bei Luftzutritt dagegen Kohlensäure und Milchsäure bildet, und endlich (Wohlgemuth) ein proteolytisches, ein lipolytisches (und ein chromolytisches?)[5]. Enzyme.

Ovovitellin. Dieser Stoff ist oft als ein Globulin aufgefasst worden, ist aber ein Nukleoalbumin. Die Frage, in welcher Beziehung andere Proteinsubstanzen, welche, wie die Aleuronkristalle gewisser Samen und die sogen. Dotterplättchen in den Eiern einiger Fische und Amphibien, dem Ovovitellin verwandt sein sollen, zu diesem Stoffe stehen, ist einer fortgesetzten Prüfung bedürftig. Ovovitellin.

Das Ovovitellin, wie man es bisher aus dem Eidotter dargestellt hat, ist nicht ein reiner Eiweissstoff, sondern enthält stets Lezithin. Hoppe-Seyler fand in dem Vitellin 25 p. c. Lezithin, welches allerdings mit siedendem Alkohol entfernt werden kann; dabei wird aber das Vitellin verändert, und es ist darum auch wohl möglich, dass das Lezithin an das Vitellin chemisch gebunden sei

[1]) Pflügers Arch. **43**.

[2]) Über Ptomaine, Berlin 1885.

[3]) Mesernitzki, Bioch. Zentralbl. I, S. 739.

[4]) Compt. Rend. **72**.

[5]) Müller u. Masuyama, Zeitschr. f. Biol. **39**; Stepanek, Zentralbl. f. Physiol. **18**, S. 188; Wohlgemuth in Salkowski-Festschr. und Zeitschr. f. physiol. Chem. **44**.

(Hoppe-Seyler)[1]). Nach Osborne und Campbell ist das sogen. Ovovitellin ein Gemenge verschiedener Vitellin-Lezithinverbindungen mit 15—30 p. c. Lezithin. Die vom Lezithin befreite Eiweisssubstanz ist in allen diesen Verbindungen dieselbe und soll konstant die folgende Zusammensetzung haben: **C** 51,24, **H** 7,16, **N** 16,38, **S** 1,04, **P** 0,94, **O** 23,24 p. c. Diese Zahlen weichen indessen sehr bedeutend von denjenigen ab, welche Gross für das nach anderer Methode, Fällung mit $(NH_4)_2SO_4$, dargestellte Vitellin fand, nämlich **C** 48,01, **H** 6,35, **N** 14,91—16,97, **P** 0,32—0,35, **S** 0,88, und die Zusammensetzung des Ovovitellins ist also noch nicht sicher bekannt. Ausser dem Vitellin fand Gross ein in salzhaltiger Lösung bei 76—77° C gerinnendes Globulin und Plimmer[2]) ein von ihm „Livetin" genanntes Protein, welches nur 0,1% **P** enthielt und mehr Monoaminosäuren, aber weniger Amid- und Diamino-Stickstoff als das Vitellin gab.

Beziehung des Lezithins zu dem Vitellin.

Bei der Pepsinverdauung des Ovovitellins erhielten Osborne und Campbell ein Pseudonuklein mit schwankendem Phosphorgehalt, 2,52—4,19 p. c. Aus dem Dotter hat Bunge[3]) durch Verdauung mit Magensaft ein Pseudonuklein dargestellt, welches nach seiner Ansicht von grosser Bedeutung für die Blutbereitung sein soll und aus diesem Grunde von ihm Hämatogen genannt worden ist. Dieses Hämatogen hatte folgende Zusammensetzung; **C** 42,11, **H** 6,08, **N** 14,73, **S** 0,55, **P** 5,19, **Fe** 0,29 und **O** 31,05 p. c. Die Zusammensetzung kann jedoch selbst bei Anwendung derselben Darstellungsmethode nicht unbedeutend wechseln.

Hämatogen.

Das Vitellin ähnelt den Globulinen darin, dass es in Wasser unlöslich, in verdünnter Neutralsalzlösung dagegen (wenn auch nicht ganz klar) löslich ist. In Salzsäure von ca. 1 p. m HCl, wie auch in sehr verdünnten Lösungen von Alkalien oder Alkalikarbonaten ist es ebenfalls löslich. Aus der salzhaltigen Lösung durch Verdünnung mit Wasser ausgefällt und einige Zeit mit Wasser in Berührung gelassen, wird das Vitellin nach und nach verändert und den Albuminaten ähnlicher. Die Gerinnungstemperatur der salzhaltigen (NaCl) Lösung liegt bei + 70 bis 75° C oder, wenn man sehr rasch erwärmt, bei etwa 80° C. Von den Globulinen unterscheidet sich das Vitellin dadurch, dass es bei der Pepsinverdauung ein Pseudonuklein gibt. Von NaCl in Substanz wird es nicht gefällt, wenigstens nicht immer oder nur zum Teil. Das von Gross isolierte Ovovitellin gab die Reaktion von Molisch. Aus dem Eigelb hat ferner Neuberg[4]) Glukosamin abspalten und als Norisozuckersäure

Vitellin.

[1]) Med. chem. Unters. S. 216.

[2]) Osborne u. Campbell, Connect. agric. exp. Stat. **23**, Ann. Rep. New Haven 1900; Gross, Zur Kenntn. d. Ovovitellins, Inaug.-Diss. Strassburg 1899; H. A. Plimmer, zitiert nach chem. Zentralbl. 1908 **2**, S. 1187.

[3]) Zeitschr. f. physiol. Chem. **9**, S. 49; Vergl. auch L. Hugounenq u. A. Morel, Compt. Rend. **140** u. **141**.

[4]) Ber. d. d. chem. Gesellsch. **34**.

identifizieren können; ob aber dieses Glukosamin von dem Vitellin oder irgend einem anderen Bestandteil des Eigelbs herrührt, lässt sich nicht sagen.

Die Darstellungsmethode des Ovovitellins ist in den Hauptzügen folgende: Das Eigelb schüttelt man vollständig mit Äther aus, löst den Rückstand in Kochsalzlösung von 10 p. c., filtriert und scheidet das Vitellin durch reichlichen Wasserzusatz aus. Das Vitellin wird dann durch wiederholtes Auflösen in verdünnter Kochsalzlösung und Ausfällen mit Wasser gereinigt. Darstellung des Ovovitellins.

Das **Ichthulin**, welches in den Eiern von Karpfen und anderen Knochenfischen vorkommt, ist nach KOSSEL u. WALTER eine bei der Verdünnung mit Wasser amorph ausfallende Modifikation des in Karpfeneiern kristallinisch vorkommenden Ichthidins. Das Ichthulin wurde früher als ein Vitellin angesehen. Nach WALTER liefert es aber bei der Pepsinverdauung ein Pseudonuklein, welches beim Sieden mit Schwefelsäure ein reduzierendes Kohlehydrat gibt. Das Ichthulin hat folgende Zusammensetzung: **C** 53,42; **H** 7,63; **N** 15,63; **O** 22,19; **S** 0,41; **P** 0,43 p. c. Es enthält auch Eisen. Das von LEVENE untersuchte Ichthulin aus Kabeljaueiern von der Zusammensetzung **C** 52,44; **H** 7,45; **N** 15,96; **S** 0,92; **P** 0,65; **Fe** + **O** 22,58 lieferte dagegen beim Sieden mit Säure keine reduzierende Substanz. Ähnlich verhielt sich das von HAMMARSTEN[1]) isolierte, reine Vitellin aus Barscheiern, welches äusserst leicht durch ein wenig Salzsäure derart verändert wird, dass es in typisches Nukleoalbumin übergeht. Das Kabeljauichthulin gab eine Paranukleinsäure mit 10,34 p. c. Phosphor, diese Säure gab aber noch Eiweissreaktionen. Ichthulin.

Ausser Vitellin und den obengenannten Proteinen soll der Eidotter angeblich auch Albumin enthalten.

Das Fett des Eidotters ist nach LIEBERMANN[2]) ein Gemenge von einem festen und einem flüssigen Fette. Das feste Fett besteht überwiegend aus Tripalmitin mit etwas Stearin. Bei Verseifung von dem eigentlichen Eiöle erhielt LIEBERMANN 40 p. c. Ölsäure, 38,04 p. c. Palmitin- und 15,21 p. c. Stearinsäure. Das Fett des Eidotters ist ärmer an Kohlenstoff als anderes Fett, was von einem Gehalte an Mono- und Diglyzeriden oder von einem Gehalte an einer kohlenstoffärmeren Fettsäure herrühren kann (LIEBERMANN). Die Zusammensetzung des Dotterfettes ist übrigens von der Nahrung abhängig, indem nämlich, wie HENRIQUES und HANSEN[3]) zeigten, das Nahrungsfett in das Ei übergehen kann. Fett des Eidotters.

Die Phosphatide des Eigelbs scheinen verschiedener Art zu sein. THIERFELDER und STERN fanden 3 verschiedene Phosphatide. Das eine, welches in Alkohol-Äther löslich war, verhielt sich wie Lezithin. Das zweite war in Alkohol schwer, in Äther dagegen leicht löslich und enthielt 1,37 p. c. **N** und 3,96 p. c. **P**. Das dritte war ein in Äther schwerlösliches, aus heissem Alkohol beim Erkalten in Nadeln kristallisierendes Diamidophosphatid, welches 2,77 p. c. **N** und 3,22 p. c. **P** enthielt und den Schmelzpunkt 160—170° hatte. FRÄNKEL und BOLAFFIO[4]) fanden ebenfalls eine aus heissem Alkohol kristallisierbare, in Äther unlösliche Substanz mit 2,78 p. c. **N** und 2,18 p. c. **P**, die in- Phosphatide.

[1]) WALTER, Zeitschr. f. physiol. Chem. **15**; LEVENE ebenda **32**; HAMMARSTEN, Skand. Arch. f. Physiol. **17**.

[2]) PFLÜGERS Arch. **43**.

[3]) Skand. Arch. f. Physiol **14**.

[4]) THIERFELDER u. STERN, Zeitschr. f. physiol. Chem. **53**; S. FRÄNKEL u. BOLAFFIO, Bioch. Zeitschr. **9**; BARBIERI, Compt. Rend. **145**.

dessen ein Triamidomonophosphatid von der Formel $C_{84}H_{172}N_3PO_{15}$ und von ihnen Neottin genannt, sein soll. Endlich hat Barbieri ein schwefelhaltiges Phosphatid, „Ovin“ genannt, mit 1,35 p. c. **P**, 3,66 p. c. **N** und 0,4 p. c. **S**, dargestellt. Die Beziehungen aller dieser Stoffe zueinander müssen näher studiert werden.

Lutein. Gelbe oder orangerote, amorphe Farbstoffe kommen im Eigelb und an mehreren anderen Orten im Tierorganismus, wie in Blutserum und serösen Flüssigkeiten, Fettgewebe, Milchfett, Corpora lutea und den Fettkügelchen der Retina vor. Diesen Farbstoffen, welche angeblich auch im Pflanzenreiche vorkommen sollen (Thudichum), und deren Verwandtschaft mit den pflanzlichen Farbstoffen der Xanthophyllgruppe neuerdings von Schunck[1]) gezeigt wurde, hat man den Namen Luteine oder Lipochrome gegeben.

Luteine und Lipochrome.

Die Luteine, welche untereinander ein etwas abweichendes Verhalten zeigen können, sind alle in Alkohol, Äther und Chloroform löslich. Von dem Gallenfarbstoffe, dem Bilirubin, unterscheiden sie sich dadurch, dass sie von alkalihaltigem Wasser aus ihrer Lösung in Chloroform nicht aufgenommen werden, dass sie ferner mit Salpetersäure, welche ein wenig salpetrige Säure enthält, nicht das charakteristische Farbenspiel des Gallenfarbstoffes sondern eine blaue, rasch verschwindende Farbe geben, und endlich dadurch, dass sie ein Absorptionsspektrum mit zwei oder drei, nicht immer leicht sichtbaren Streifen geben, von denen der eine die Linie *F* einschliesst und die anderen zwischen *F* und *G* liegen. Über die Absorptionsverhältnisse des Luteins aus Eigelb in verschiedenen Lösungsmitteln haben Lewin, Miethe und Stenger[2]) genauere Angaben geliefert. Die Luteine widerstehen der Wirkung von Alkalien, so dass sie nicht verändert werden, wenn man durch Verseifung das gleichzeitig anwesende Fett zu entfernen sich bemüht.

Eigenschaften der Luteine.

Das Lutein ist nicht rein dargestellt worden. In den Eiern einer Wasserspinne (Maja Squinado) hat Maly[3]) zwei eisenfreie Farbstoffe, einen roten, Vitellorubin, und einen gelben, Vitellolutein, gefunden. Von Salpetersäure, welche salpetrige Säure enthält, werden beide Farbstoffe blau und von konzentrierter Schwefelsäure schön grün gefärbt. Die Absorptionsstreifen im Spektrum, besonders diejenigen des Vitelloluteins, stimmen gut mit denen des Ovoluteins überein.

Die Mineralstoffe des Eidotters bestehen nach Poleck[4]), auf 1000 Teile Asche berechnet, aus Natron 51,2—65,7, Kali 80,5—89,3, Kalk 122,1—132,8, Bittererde 20,7—21,1, Eisenoxyd 11,90—14,5, Phosphorsäure 638,1—667,0 und Kieselsäure 5,5—14,0 Teilen. Am reichlichsten kommen also Phosphorsäure und Kalk und demnächst Kali, welches in etwas grösserer Menge als das Natron sich vorfindet, vor. Diese Zahlen sind jedoch insoferne nicht ganz richtig, als erstens im Dotter keine gelösten Phosphate vorkommen sollen (Liebermann)

Mineralstoffe des Dotters.

[1]) Thudichum, Zentralbl. f. d. med. Wiss. 1869, S. 1; Schunck, Vergl. Chem. Zentralbl. 1903, **2**, S. 1195.

[2]) Pflügers Arch. **124**.

[3]) Monatsh. f. Chem. **2**.

[4]) Zit. nach v. Gorup-Besanez, Lehrb. d. physiol. Chem. 4. Aufl. S. 740.

und zweitens bei dem Einäschern Phosphorsäure und Schwefelsäure entstehen und das Chlor, welches in älteren Analysen auch fehlt, austreiben können.

Der Dotter eines Hühnereies wiegt etwa 12—18 g. Der Gehalt an Wasser und festen Stoffen beträgt nach PARKE[1]) 471,9 p. m., resp. 528,1 p. m. Unter den festen Stoffen fand er 156,3 p. m. Eiweiss, 3,53 p. m. lösliche und 6,12 p. m. unlösliche Salze. Die Menge des Fettes war nach PARKE 228,4 p. m., die des Lezithins, aus der Menge phosphorhaltiger organischer Substanz in dem Alkohol-Ätherextrakte berechnet, 107,2 p. m. und die des Cholesterins 17,5 p. m. Zusammensetzung des Dotters.

Das **Eiweiss** ist eine schwach gelbliche, eiweissreiche, in einem Fachwerke von dünnen Häuten eingeschlossene Flüssigkeit, welche an und für sich dünnflüssig ist und nur durch die Anwesenheit der dieselbe durchsetzenden feinen Membranen zähflüssig erscheint. Diejenige Substanz, welche die Häute bildet, scheint wie die, aus welcher die Chalazae bestehen, ein den Hornsubstanzen verwandter Stoff zu sein (LIEBERMANN). Das Weisse des Eies.

Das Eiweiss hat ein spezifisches Gewicht von 1,045 und reagiert stets gegen Lackmus alkalisch. Es enthält 850—880 p. m. Wasser, 100—130 p. m. Eiweissstoffe und 7 p. m. Salze. Unter den Extraktivstoffen fand LEHMANN eine gärende Zuckerart, deren Menge 5 oder, nach MEISSNER, 80 p. m. des festen Rückstandes betragen soll[2]). Ausserdem finden sich im Eiweiss Spuren von Fett, Seifen, Lezithin und Cholesterin. Bestandteile des Eiweisses.

Das Eiweiss der Eier von Nesthockern wird beim Sieden durchsichtig und verhält sich in vieler Hinsicht wie Alkalialbuminat. Dieses Eiweiss hat TARCHANOFF[3]) „Tataeiweiss" genannt. Tataeiweiss.

Die Proteine des Eierklars verhalten sich wie Glykoproteide, indem sie alle Glukosamin liefern. Für das Globulin und Albumin ist es jedoch weder bewiesen noch wahrscheinlich, dass das Glukosamin dem Proteinmolekül angehört. Ihren Lösungs- und Fällbarkeitsverhältnissen nach verhalten die Eiweissstoffe des Eierklars sich wie Globuline, Albumine oder Albumosen. Die Repräsentanten der zwei erstgenannten Gruppen sind das Ovoglobulin und Ovalbumin. Die albumoseähnliche Substanz ist das Ovomukoid. Glykoproteide im Eierklar.

Das **Ovoglobulin** scheidet sich beim Verdünnen des Eierklars mit Wasser zum Teil aus Es wird durch Sättigung mit Magnesiumsulfat und durch Halbsättigung mit Ammoniumsulfatlösung gefällt und gerinnt bei etwa + 75° C. Durch wiederholtes Auflösen in Wasser und Ausfällung mit Ammoniumsulfat wird ein Teil des Globulins unlöslich (LANGSTEIN). Dasselbe geschieht auch nach der Ausfällung durch Verdünnung mit Wasser oder durch Dialyse, und es ist also möglich, dass das Globulin ein Gemenge ist. Derjenige Teil, welcher leicht unlöslich wird, scheint mit dem sogen. Glykoproteid EICHHOLZS oder dem „Ovomuzin" von OSBORNE und CAMPBELL identisch zu sein. Aus dem löslichen Ovoglobulin.

[1]) HOPPE-SEYLER, Med. chem. Unters., Hft. 2, S. 209.

[2]) Zit. nach v. GORUP-BESANEZ, Lehrb. 4. Aufl. S. 739.

[3]) PFLÜGERS Arch. 31, 33 u. 39.

Ovoglobulin erhielt Langstein 11 p. c. Glukosamin. Die Gesamtmenge des Globulins beträgt nach Dillner etwa 6,7 p. c. der Gesamtproteine, was mit neueren Bestimmungen von Osborne und Campbell stimmt. Über das wahrscheinliche Vorkommen mehrerer Globuline im Eierklar liegen Angaben von Corin und Berard wie von Langstein[1]) vor, die indessen noch keine bestimmten Schlüsse gestatten.

Ovo-globulin.

Ovalbumin. Das sogen. Albumin des Eierklars ist zweifelsohne ein Gemenge von mindestens zwei albuminähnlichen Proteinen. Über die Anzahl dieser Proteine differieren indessen die Ansichten recht bedeutend (Bondzynski und Zoja, Gautier, Béchamp, Corin und Berard Panormoff u. a.). Nachdem es Hofmeister gelungen war, das Ovalbumin in kristallinischer Form zu erhalten, und nachdem ferner Hopkins und Pinkus[2]) gezeigt hatten, dass nur etwas mehr als die Hälfte des Ovalbumins in Kristallen erhalten werden kann, haben Osborne und Campbell zwei verschiedene Ovalbumine oder Hauptfraktionen isoliert, von denen sie die kristallisierende als „Ovalbumin“ und die nicht kristallisierende als „Konalbumin“ bezeichnet haben. Beide Fraktionen haben eine nur wenig abweichende elementäre Zusammensetzung, das Konalbumin gerinnt aber zwischen 50—60° C, näher an 60° C, das Ovalbumin bei + 64° C oder bei höherer Temperatur. Inwieweit das nicht kristallisierende Konalbumin ein Gemenge sei, darüber liegen noch keine entscheidenden Untersuchungen vor; aber auch die Einheitlichkeit des kristallisierenden Ovalbumins ist eine strittige Frage. Nach Bondzynski und Zoja soll das kristallisierende Ovalbumin ein Gemenge mehrerer Albumine von etwas abweichender Gerinnungstemperatur, Löslichkeit und spez. Drehung sein, während dagegen Hofmeister und Langstein die Einheitlichkeit des kristallisierenden Ovalbumins annehmen. Die Angaben über spez. Drehung verschiedener Fraktionen differieren leider, und auch die Elementaranalysen haben keine entscheidenden Resultate gegeben, indem man nämlich für den Schwefelgehalt Schwankungen von 1,2—1,7 p. c. beobachtet hat. Nach den übereinstimmenden Analysen von Osborne und Campbell und von Langstein enthält das Konalbumin etwa 1,7 p. c. Schwefel und etwa 16 p. c. Stickstoff, während das Ovalbumin als Mittel rund etwa 15,3 p. c. N enthält. Aus dem Ovalbumin erhielt Langstein[3]) 10—11 und aus dem Konalbumin etwa 9 p. c. Glukosamin. Das Ovalbumin hat übrigens wie das Konalbumin die Eigenschaften der Albumine im allgemeinen, unterscheidet sich aber von dem Serum-

Eialbumin.

Ovalbumin und Konalbumin

[1]) Langstein, Hofmeisters Beiträge I; Eichholz, Journ. of Physiol. **23**; Osborne u. Campbell, Connect agric. Exp. Station. **23** Rep., New Haven 1900; Dillner, Malys Jahresb. **15**; Corin et Berard ebenda **18**.

[2]) Hofmeister, Zeitschr. f. physiol. Chem. **14**. **16** u. **24**; Gabriel ebenda **15**; Bondzynski u. Zoja ebenda **19**; Gautier, Bull. soc. chim. **14**; Béchamp ebenda **21**; Corin et Berard l. c.; Hopkins u. Pinkus, Ber. d. d. chem. Gesellsch. **31** und Journ. of Physiol. **23**; Osborne u. Campbell, l. c.; Panormoff, Malys Jahresb. **27** u. **28**.

[3]) Zeitschr. f. physiol. Chem. **31**.

albumin durch folgendes: Die spez. Drehung ist niedriger. Es wird von Alkohol bald unlöslich. Von einer genügenden Menge Salzsäure wird es gefällt, löst sich aber in einem Überschuss der Säure ungemein schwieriger als das Serumalbumin. Die von ABDERHALDEN und PREGL[1]) isolierten Produkte der Hydrolyse des Ovalbumins bieten nichts von besonderem Interesse dar.

Phosphor im Ovalbumin.

Wenn man schon früher gewisse Zweifel an der Reinheit und chemischen Einheitlichkeit der Ovalbumine, auch des kristallisierten Ovalbumins, hegen konnte, müssen diese Zweifel noch stärker werden, seitdem man das Ovalbumin teils phosphorfrei und teils mit einem von 0,1—3,06 p. c. schwankenden Phosphorgehalte erhalten hat (KAAS, WILLCOCK und HARDY[2]).

Darstellung.

Zur Darstellung von kristallisiertem Eialbumin mischt man nach HOFMEISTER das geschlagene, von dem Schaum getrennte Eiereiweiss von ganz frischen Eiern mit dem gleichen Volumen gesättigter Ammoniumsulfatlösung, filtriert von dem Globulin ab und lässt das Filtrat in nicht zu dünner Schicht bei Zimmertemperatur langsam verdunsten. Die nach einiger Zeit ausgeschiedene Masse löst man in Wasser, setzt Ammoniumsulfatlösung zur beginnenden Trübung hinzu und lässt stehen. Nach wiederholtem Umkristallisieren behandelt man entweder die Masse mit Alkohol, wobei die Kristalle unlöslich werden, oder man löst in Wasser und reinigt durch Dialyse. Aus dieser Lösung kristallisiert indessen das Eiweiss beim spontanen Verdunsten nicht wieder. (Vergl. ferner S. 600 Fussnote 2, das Verfahren von HOPKINS und PINKUS). Wie E. WILLCOCK[3]) in neuerer Zeit gefunden hat, kann man zur Kristallisation des Ovalbumins auch Magnesiumsulfat verwenden.

Konalbumin.

Das Konalbumin kann, nach vollständiger Auskristallisation des Ovalbumins, aus dem Filtrate nach Entfernung des Sulfates mittelst Dialyse durch Koagulation ausgefällt werden.

GAUTIER[4]) fand im Eierklar eine fibrinogenähnliche Substanz, welche unter dem Einflusse eines Fermentes in einen fibrinähnlichen Stoff übergehen soll.

Ovomukoid.

Ovomukoid. Diese, zuerst von NEUMEISTER beobachtete, von ihm als ein Pseudopepton aufgefasste und dann ferner von SALKOWSKI studierte Substanz ist nach C. TH. MÖRNER[5]) ein Mukoid, welches 12,65 p. c. Stickstoff und 2,20 p. c. Schwefel enthält. Das Ovomukoid findet sich in reichlicher Menge im Hühnereiweiss, indem es nämlich rund etwa 10 p. c. von den festen Stoffen desselben beträgt.

Eine Lösung von Ovomukoid wird weder von Mineralsäuren noch von organischen Säuren, mit Ausnahme von Phosphorwolframsäure und Gerbsäure, gefällt. Von Metallsalzen wird sie ebenfalls nicht gefällt, doch gibt Bleiessig bei Ammoniakzusatz einen Niederschlag. Von Alkohol wird die Lösung gefällt.

[1]) Zeitschr. f. physiol. Chem. **46**.

[2]) K. KAAS, Monatsh. f. Chem. **27**; E. WILLCOCK u. W. B. HARDY, zit. nach chem. Zentralbl. 1907, **2**, S. 821.

[3]) EDITH G. WILLCOCK, Journ. of Physiol. **37**.

[4]) Compt. Rend. **135**.

[5]) R. NEUMEISTER, Zeitschr. f. Biol. **27**, S. 369; SALKOWSKI, Zentralbl. f. d. med. Wiss. 1893, S. 513 u. 706; C. MÖRNER, Zeitschr. f. physiol. Chem. **18**. Vergl. ferner LANGSTEIN, HOFMEISTERS Beiträge **3** (Literatur).

Chlornatrium, Natriumsulfat und Magnesiumsulfat geben weder bei Zimmertemperatur noch bei + 30° C, bis zur Sättigung eingetragen, Niederschläge. Von dem gleichen Volumen gesättigter Ammoniumsulfatlösung wird die Lösung nicht gefällt, wohl aber durch Eintragen von mehr Salz. Durch Sieden wird die Substanz nicht gefällt, umgekehrt wird aber die nach dem Eintrocknen in kaltem Wasser unlöslich gewordene Substanz in siedendem Wasser gelöst. Aus dem Ovomukoid hat C. Zanetti durch Spaltung mit konzentrierter Salzsäure Glukosamin erhalten, und Seemann[1]) fand die Menge desselben im Ovomukoid gleich 34,9 p. c.

Eigenschaften.

Zur Darstellung des Ovomukoids kann man sämtliches Eiweiss durch Sieden unter Essigsäurezusatz entfernen und das mässig konzentrierte Filtrat mit Alkohol fällen. Durch wiederholtes Lösen in Wasser und Fällen mit Alkohol wird die Substanz gereinigt.

Darstellung.

Die Eier anderer Vögel, wie Tauben und Enten, enthalten nach Panormow im Eierklar besondere Eiweissstoffe, die mit denjenigen des Hühnereies nicht identisch sind. Aus Truthühnereiweiss stellte Worms[2]) ein kristallisierendes Albumin mit 15,37 p. c. N, 1,6 p. c. S und die spez. Drehung (α) D = — 34.9° dar.

Die Mineralstoffe des Eiweisses sind von Poleck und Weber[3]) analysiert worden. Sie fanden in 1000 g Asche: 276,6—284,5 g Kali, 235,6—329,3 Natron, 17,4—29 Kalk, 17 – 31,7 Bittererde, 4,4—5,5 Eisenoxyd, 238,4 – 285,6 Chlor, 31,6—48,3 Phosphorsäure (P_2O_5), 13,2—26,3 Schwefelsäure, 2,8—20,4 Kieselsäure und 96,7—116 g Kohlensäure. Auch Spuren von Fluor hat man gefunden (Nicklés)[4]). Die Asche des Eiweisses hat also, derjenigen des Eidotters gegenüber, einen grösseren Gehalt an Chlor und Alkalien aber einen geringeren Gehalt an Kalk, Phosphorsäure und Eisen.

Mineralstoffe des Eiweisses.

Die Schalenhaut und die Eierschalen. Die Schalenhaut besteht, wie oben (S. 111) gesagt worden, aus einer Keratinsubstanz. Die Schalen bestehen nur zum kleinen Teil, 36—65 p. m., aus organischer Substanz. Die Hauptmasse, mehr als 900 p. m., besteht aus Kalziumkarbonat nebst sehr kleinen Mengen Magnesiumkarbonat und Erdphosphaten.

Schalenhaut und Schalen.

Die ungleiche Färbung verschiedener Vogeleierschalen rührt von mehreren verschiedenen Farbstoffen her. Unter diesen findet sich einer von roter oder rotbrauner Farbe, von Sorby[5]) „Oorodein“ genannt, welcher vielleicht mit dem Hämatoporphyrin identisch ist. Der grüne oder blaue Farbstoff, das Oozyan Sorbys, scheint nach C. Liebermann[6]) und Krukenberg[7]) teils Biliverdin und teils ein blaues Gallenfarbstoffderivat zu sein.

Farbstoffe der Eierschalen.

Die Vogeleier enthalten an ihrem stumpfen Pole einen mit Gas gefüllten Raum, dessen Sauerstoffgehalt nach Hüfner[8]) 18,0—19,9 p. c. beträgt.

---

[1]) Zanetti, Chem. Zentralbl. 1898, **1**, S. 624; Seemann, zit. nach Langstein, Ergebn. d. Physiol. I, Abt. 1, S. 86.

[2]) Panormow, Vergl. Bioch. Zentralbl. **5**; W. Worms, Zit. nach Chem. Zentralbl. 1906, **2** S. 1508.

[3]) Zit. nach Hoppe-Seyler, Physiol. Chem., S. 778.

[4]) Compt. Rend. **43**.

[5]) Zit. nach Krukenberg, Verh. d. phys.-med. Gesellsch. in Würzburg **17**.

[6]) Ber. d. d. chem. Gesellsch. **11**.

[7]) l. c.

[8]) Arch. f. (Anat. u.) Physiol. 1892.

Das Gewicht eines Hühnereies schwankt zwischen 40—60 g und kann sogar bisweilen 70 g betragen. Die Schale und die Schalenhaut zusammen haben in sorgfältig gereinigtem aber noch feuchtem Zustande ein Gewicht von 5—8 g. Das Eigelb wiegt 12—18 und das Eiweiss 23—34 g, d. h. etwa doppelt so viel. Das Ei als ganzes enthält 2,8—7,5, als Mittel 4,6 mgm Eisenoxyd, und durch eisenhaltige Nahrung kann der Gehalt an Eisen erhöht werden (HARTUNG)[1]). Gewichtsverhältnisse.

Das Eiweiss der Eier von Knorpel- und Knochenfischen enthält angeblich nur Spuren von wahrem Eiweiss und es besteht wenigstens bei vielen Fischen, ebenso wie die Hülle des Froscheies (GIACOSA), aus Muzinsubstanz. Die Eier des Flussbarsches enthalten, wie HAMMARSTEN[2]) fand, in unreifem Zustande in ihrer Hülle Muzin, in reifem Zustande dagegen fast nur Muzinogen. Die kristallinischen Gebilde (Dotterplättchen), welche man in den Eiern von Schildkröten, Fröschen, Rochen, Haien und anderen Fischen beobachtet hat und welche von VALENCIENNES und FREMY unter dem Namen Emydin, Ichthin, Ichthidin und Ichthulin beschrieben wurden, scheinen nach dem oben von dem Ichthulin Gesagten vielleicht aus Phosphoglykoproteiden zu bestehen. Das Klupeovin[3]) aus den Häringeiern, aus welchem HUGOUNENQ die drei sogenannten Hexonbasen und reichlich Monoaminosäuren, besonders Leuzin aber weder Glykokoll noch Glutaminsäure erhielt, ist allem Anscheine nach kein einheitlicher Stoff. Die Eier des Flusskrebses und des Hummers sollen denselben Farbstoff wie die Schalen dieser Tiere enthalten. Dieser Farbstoff, das Zyanokristallin, wird beim Sieden in Wasser rot. Eier anderer Tiere.

Die in den Eierstöcken des Flussbarsches zwischen den unreifen Eiern vorkommende Flüssigkeit enthält eine eigentümliche, von C. MÖRNER[4]) Perkaglobulin genannte Eweissubstanz. Sie verhält sich wesentlich wie ein Globulin, hat aber einen stark adstringierenden Geschmack und die auffallende Eigenschaft, gewisse Glykoproteide, wie Ovomukoid und Ovarialmukoide, und Polysaccharide, wie Glykogen, Traganthschleim und Stärkekleister, zu fällen und von ihnen gefällt zu werden. Perkaglobulin.

In fossilen Eiern (von Aptenodytes, Pelecanus und Haliaeus) in alten Guanolagern hat man eine gelbweisse, seideglänzende, blättrige, in Wasser leicht lösliche, in Alkohol und Äther unlösliche Verbindung, das Guanovulit, $(NH_4)_2SO_4 + 2K_2SO_4 + 3KHSO_4 + 4H_2O$, gefunden.

Diejenigen Eier, welche ausserhalb des mütterlichen Organismus sich entwickeln, müssen alle Elemente des jungen Tieres enthalten. Man findet in der Tat auch im Dotter und Eiweiss in reichlicher Menge Eiweisskörper verschiedener Art und besonders reichlich im Dotter phosphorhaltiges Eiweiss. Man findet ferner im Dotter auch reichlich Phosphatide, welche in den sich entwickelnden Zellen regelmässig vorzukommen scheinen. Das Vorkommen von Glykogen ist dagegen zweifelhaft, und die Kohlehydrate sind also, wie es scheint, nur durch die sehr kleine Zuckermenge des Eies und die Glykoproteide repräsentiert. Dagegen ist das Ei sehr reich an Fett, welches für den Embryo von grosser Bedeutung als Nahrungs- und Respirationsmittel ist. Das Cholesterin oder wenigstens das Lutein dürfen wohl dagegen kaum eine direkte Bedeutung für die Entwickelung des Embryos haben. Auch hinsichtlich der Mineralstoffe scheint das Ei die Bedingungen für die Entwickelung des jungen Tieres zu enthalten. Der Mangel an Phosphorsäure wird durch den reichlichen Gehalt an phosphorhaltiger, organischer Substanz ersetzt, und das eisenhaltige Nukleoalbumin, aus Material für die Entwickelung des Embryos.

[1]) Zeitschr. f. Biol. **43**.

[2]) GIACOSA, Zeitschr. f. physiol. Chem. **7**; HAMMARSTEN, Skand. Arch. f. Physiol. **17**.

[3]) VALENCIENNES u. FRÉMY, Zit. nach HOPPE-SEYLER, Physiol. Chem., S. 77; L. HUGOUNENQ, Bull. soc. chim. (3) **33** und Compt. Rend. **143**.

[4]) Zeitschr. f. physiol. Chem **40**.

welchem das Hämatogen (vergl. S. 596) entsteht, ist zweifelsohne, wie Bunge annimmt, von grosser Bedeutung für die Entstehung des eisenhaltigen Hämoglobins. Auch die für die Entwickelung der Federn nötige Kieselsäure findet sich in dem Ei.

Bebrütung.

Während der Bebrütung verliert das Ei an Gewicht, hauptsächlich durch Verlust von Wasser. Auch die Menge der festen Stoffe, in erster Linie des Fettes und in geringerem Grade die des Eiweisses nimmt ab. Das Ei gibt hierbei Kohlensäure aber, wie Tangl entgegen den älteren Angaben von Liebermann[1]) gezeigt hat, weder Stickstoff noch überhaupt eine stickstoffhaltige Substanz ab. Dagegen nimmt es eine entsprechende Menge Sauerstoff auf, und während der Bebrütung findet also ein respiratorischer Gasaustausch statt.

Produktion von Gasen.

Wie Bohr und Hasselbalch durch genaue Untersuchungen zeigten, ist indessen die Kohlensäureabgabe in den ersten Tagen der Bebrütung sehr klein; vom vierten Tage ab steigt aber die Kohlensäureproduktion allmählich und nach dem neunten Tage nimmt sie in derselben Proportion wie das Gewicht des Fötus zu. Pro 1 Stunde und 1 kg Gewicht berechnet, hat sie von diesem Tage ab etwa dieselbe Grösse wie beim erwachsenen Huhn. Hasselbalch[2]) hat ferner gezeigt, dass das befruchtete Hühnerei in den ersten fünf bis sechs Brütestunden auch etwas Sauerstoff abgibt, und dass es hierbei um eine mit der Zellteilung parallel gehende Sauerstoffproduktion sich handelt. Ob diese, an das Leben der Zellen gebundene Sauerstofferzeugung ein fermentativer oder ein sogenannter vitaler Vorgang sei, steht noch dahin.

Bebrütung des Eies.

Die Menge der Trockensubstanz in dem Ei nimmt, wie aus dem oben Gesagten folgt, während der Bebrütung stetig ab, gleichzeitig nimmt aber im Embryo der Gehalt an Mineralstoffen, Eiweiss und Fett stetig zu. Die Zunahme der Fettmenge im Embryo rührt wenigstens zum grossen Teil von einer Aufnahme von Fett aus dem Nahrungsdotter her. Das Gewicht der Schalen wie der Gehalt derselben an Kalksalzen bleiben nach den neuesten Untersuchungen von Tangl[3]) nicht, wie man früher annahm, unverändert. Die Eischalen (Kalkschale und Schalenhaut) eines 60 g schweren Hühnereies verlieren (als trocken berechnet) während der Bebrütung etwa 0,4 g, von welchen 0,15 g auf Kalzium und 0,2 g auf organische Substanz entfallen.

Entwickelung.

Sehr ausführliche und sorgfältige, chemische Untersuchungen über die Entwickelung des Hühnerembryos sind von Liebermann[4]) ausgeführt worden. Aus den Untersuchungen mag folgendes hier angeführt werden. In der ersten Zeit der Entwickelung entstehen sehr wasserreiche Gewebe; mit fortschreitender Entwickelung nimmt aber der Wassergehalt ab. Die absolute Menge der wasserlöslichen Stoffe nimmt mit der Entwickelung zu, während ihre relative Menge, den

[1]) Tangl u. A. v. Mituch, Pflügers Arch. **121**; Liebermann ebenda **43**.

[2]) Bohr u. Hasselbalch, Malys Jahresb. **29**; Hasselbalch, Skand. Arch. f. Physiol. **13**.

[3]) Tangl mit G. Hammerschlag, Pflügers Arch. **121**.

[4]) l. c.

übrigen festen Stoffen gegenüber, unaufhörlich abnimmt. Die Menge der in Alkohol löslichen Stoffe nimmt rasch zu. Eine besondere bedeutende Vermehrung erfährt das Fett, dessen Menge am vierzehnten Tage nicht mehr sehr gross ist, dann aber sehr bedeutend wird. Die Menge der in Wasser löslichen Eiweissstoffe und Albuminoide wächst stetig und regelmässig in der Weise, dass ihre absolute Menge zunimmt, während ihre relative Menge fast unverändert bleibt. Beim Hühnerembryo fand Liebermann kein Glutin. Bis zum zehnten Tage enthält der Embryo überhaupt keine leimgebende Substanz, vom vierzehnten Tage ab enthält er aber einen Stoff, welcher beim Sieden mit Wasser eine chondrinähnliche Substanz gibt. Ein muzinähnlicher Stoff kommt bei etwa sechs Tage alten Embryonen vor, verschwindet dann aber. Der Hämoglobingehalt zeigt im Verhältnis zu dem Körpergewichte ein stetiges Ansteigen. Während das Verhältniss Hämoglobin: Körpergewicht am elften Tage = 1 : 728 war, fand Liebermann am 21. Tage ein Verhältnis = 1 : 421.

Entwickelung des Hühnerembryos.

Mittelst der Berthelotschen thermochemischen Methode hat Tangl[1]) an Sperlings- und Hühnereiern die am Anfange und Ende der Entwickelung des Embryos vorhandene chemische Energie bestimmt. Die Differenz wird als Entwickelungsarbeit bezeichnet. Die zur Entwickelung von je 1 g reifen Hühnchens (Plymoutheier) erforderliche chemische Energie fand er gleich 0,805 Kal. Diese Energie stammt hauptsächlich von dem Fette her. Von der gesamten chemischen Energie eines Hühnereies werden rund 70 p. c. von dem Embryo verwertet, während rund 30 p. c. in dem Dotter bleiben. Von der verwerteten Energie werden ferner gegen zwei Drittel als solche zum Aufbau des Embryos verwendet und etwa ein Drittel als Entwickelungsarbeit in andere Energiearten umgewandelt.

Entwickelungsarbeit.

Bei ihren Untersuchungen über die Entwickelung des Forelleneies haben Tangl und Farkas[2]) gefunden, dass der Gewichtsverlust je eines Eies, bei einem mittleren Anfangsgewichte von 88 mgm, während der 42 Tage dauernden Bebrütung 4,9 mgm, davon 4,11 mgm Wasser und 0,792 mgm Trockensubstanz mit 0,367 mgm *C* betrug. Die Eier verlierten keinen Stickstoff und kein Fett. Der Fettgehalt nahm eher ein wenig zu und zwar, wie die Verfasser annehmen, auf Kosten des Eiweisses. Die während der Entwickelung verbrauchte chemische Energie betrug 6,68 gm-Kalorien.

Forelleneier, Entwickelung.

Die von Loeb an den Eiern von Seetieren ausgeführten hochinteressanten Untersuchungen über Befruchtung, Entwickelung und künstliche Parthogenese sind, insoferne als sie mit physikalisch-chemischen Vorgängen und Ionenwirkungen zusammenhängen, schon in dem Kap. 2 erwähnt worden. Hier mag nur daran erinnert werden, dass Loeb als Wesen der Entwickelungserregung eine Synthese von Kernbestandteilen, also von Nukleoproteiden, aus Bestandteilen des Dotters annimmt, und dass für diese Kernsynthese in die richtigen

Eier von Seetieren.

[1]) Pflügers Arch. **93** u. **121**.

[2]) Pflügers Arch. **104**.

Bahnen geleitete Oxydationsprozesse eine unerlässliche Voraussetzung sind. Die Auslösung dieser Kernsynthese und dieser Oxydationsvorgänge soll ferner von einer Veränderung der peripheren Schicht des Eies herrühren, welche im allgemeinen von einer Membranbildung gefolgt ist, und diese letztere scheint ihrerseits durch zytolytisch wirkende Stoffe und die Verflüssigung eines Lipoides veranlasst zu werden. Der Anstoss zur Entwickelung des Eies würde nach dieser Annahme die Verflüssigung eines Lipoides an der Oberfläche des Eies sein, und hieraus folgt die weitere Annahme, dass der Kopf des Spermatozoons eine lipoidverflüssigende Substanz enthalten würde.

Befruchtung der Eier.

Die **Plazenta** ist in neuerer Zeit Gegenstand mehrerer Untersuchungen gewesen. Ihr Gewebe enthält ein Proteid, welches bei 60—65° C gerinnt (Bottazzi und Delfino), dessen Beziehungen zu den von anderen gefundenen Nukleoproteiden jedoch nicht klar sind. Das von Savaré gefundene Proteid enthielt 0,45% Phosphor. Von diesem Proteide rührt wohl die von Kikkoji[1]) studierte Nukleinsäure her, welche der Thymusnukleinsäure sehr ähnlich ist. Glykogen kommt regelmässig in der Plazenta vor, seine Menge beträgt beim Menschen nach Moscati 5. p. m., nach der Herausnahme der Plazenta nimmt sie aber ab und nach 24 Stunden ist das Glykogen regelmässig verschwunden. Nach Lochhead und Cramer[2]) wird der Gehalt der Plazenta an Glykogen nicht durch kohlehydratreiche Kost vermehrt. Beim Fötus (Kaninchen) ist aber nach ihnen die Plazenta ein Vorratsorgan für das Glykogen bis zur zweiten Hälfte der Trächtigkeitsperiode, wo die Leber als solches Organ zu funktionieren anfängt. Von da an nimmt der Gehalt der Plazenta an Glykogen ab.

Plazenta.

Enzyme verschiedener Art, sowohl proteolytische wie lipolytische (Monobutyrase) Amylasen und Oxydasen, hat man in der Plazenta gefunden (Ascoli, Raineri, Bergell und Liepmann, Savaré[3]). In den Rändern der Plazenta der Hündin und der Katze hat man teils einen orangefarbenen, kristallisierenden Farbstoff (Bilirubin) und teils ein grünes, amorphes Pigment, dessen Beziehung zu Biliverdin nicht klar ist, gefunden[4]).

Enzyme. Pigmente.

Aus den Plazentarkotyledonen bei Wiederkäuern kann bekanntlich durch Druck eine weisse oder schwach rosafarbige, rahmähnliche Flüssigkeit, die Uterinmilch, ausgepresst werden. Sie reagiert alkalisch, wird aber leicht sauer. Das spez. Gewicht ist 1,033—1,040. Als Formelemente enthält sie Fettkügelchen, kleine Körnchen und Epithelzellen. In der Uterinmilch hat man 81,2—120,9 p. m. feste Stoffe, 61,2—105,6 p. m. Eiweiss, gegen 10 p. m. Fett und 3,7—8,2 p. m. Asche gefunden.

Uterinmilch.

Die in den sog. Traubenmolen (Mola racemosa) vorkommende Flüssigkeit hat ein niedriges spez. Gewicht, 1,009—1,012. Der Gehalt an festen Stoffen ist 19,4—26,3 p. m. mit 9—10 p. m. Proteinstoffen und 6—7 p. m. Asche.

Traubenmolen.

---

[1]) Bottazzi u. Delfino, Zentralbl. f. Physiol. **18**, S. 114; M. Savarè, Hofmeisters Beiträge **11**. Kikkoji, Zeitschr. f. physiol. Chem. **53**.

[2]) G. Moscati, Zeitschr. f. physiol. Chem. **53**; J. Lochhead u. W. Cramer, Proc. Roy. Soc. **80** B. (1908).

[3]) Ascoli, Zentralbl. f. Physiol. **16**; Raineri, Bioch. Zentralbl. **4**, S. 428; Bergell u. Liepmann, Münch. med. Wochenschr. 1905; Savaré, Hofmeisters Beiträge **9**.

[4]) Vergl. Etti, Malys Jahresb. **2**, S. 287 u. Preyer, Die Blutkristalle, Jena 1871, S. 189.

Die **Amniosflüssigkeit** ist beim Menschen dünnflüssig, weisslich oder blassgelb; bisweilen ist sie etwas mehr gelbbraun, trübe. Sie setzt weisse Flöckchen ab. Die Formbestandteile sind Schleimkörperchen, Epithelzellen, Fetttröpfchen und Lanugohaare. Der Geruch ist fade, die Reaktion neutral oder schwach alkalisch. Das spez. Gewicht ist 1,002—1,028. Amniosflüssigkeit.

Die Amniosflüssigkeit enthält die gewöhnlichen Transsudatbestandteile. Ihr Gehalt an festen Stoffen beträgt bei der Geburt kaum 20 p. m. In den früheren Perioden der Schwangerschaft soll die Flüssigkeit reicher an festen Stoffen, besonders Eiweiss, sein. Unter den Eiweisskörpern hat Weyl eine, dem Vitellin ähnliche Substanz und mit grosser Wahrscheinlichkeit auch Serumalbumin nebst wenig Muzin gefunden. Enzyme verschiedener Art (Pepsin, Diastase, Thrombin, Lipase) kommen nach Bondi vor. Zucker ist regelmässig in der Amniosflüssigkeit von Kühen, nicht aber in der von Menschen gefunden worden. In dem Fruchtwasser von Rind, Schwein und Ziege haben Gürber und Grünbaum auch Fruktose gefunden. Die menschliche Amniosflüssigkeit enthält auch etwas Harnstoff, Harnsäure und Allantoin. Die Menge dieser Stoffe kann bei Hydramnion vermehrt sein (Prochownick, Harnack), was auf einer vermehrten Nieren- resp. Hautsekretion des Fötus beruht. Kreatin und milchsaure Salze sollen zweifelhafte Bestandteile der Amniosflüssigkeit sein. Die Menge des Harnstoffes in der Amniosflüssigkeit war in Prochownicks Analysen 0,16 p. m. In der Flüssigkeit bei Hydramnion fanden Prochownick und Harnach bezw. 0,34 und 0,48 p. m. Harnstoff. Die Hauptmasse der festen Stoffe besteht aus Salzen. Die Menge der Chloride (NaCl) beträgt 5,7—6,6 p. m. Die molekulare Konzentration des Fruchtwassers soll nach Zangemeister und Meissl[1]) etwas geringer als die des Blutes sein, was nach ihnen durch Verdünnung mit fötalem Harn verursacht ist. Chemische Bestandteile der Amniosflüssigkeit. Hydramnion.

[1]) Weyl, Arch. f. (Anat. u.) Physiol. 1876; Bondi, Zentralbl. f. Gynäkol. 1903; Prochownick, Arch. f. Gynäkol. **11**, auch Malys Jahresb. **7**, S. 155, Harnack, Berlin. klin. Wochenschr. 1888; Zangemeister u. Meissl, Münch. med. Wochenschr. 1903; Gürber u. Grünbaum ebenda 1904.

Vierzehntes Kapitel.

Die Milch.

Die chemischen Bestandteile der Milchdrüsen sind wenig studiert. Die Zellen sind reich an Eiweiss und Nukleoproteiden. Unter den letzteren gibt es eines, welches beim Sieden mit verdünnter Mineralsäure Pentose und Guanin aber keine andere Purinbase gibt. Dieses, von Odenius untersuchte Proteid enthält als Mittel 17,28 p. c. **N**, 0,89 p. c. **S** und 0,277 p. c. **P**. Ausser diesem Proteide gibt es mindestens noch eines, denn es haben Mandel und Levene und Loebisch[1]) aus der Milchdrüse eine Nukleinsäure isoliert, welche wie die Thymonukleinsäuren sowohl Adenin wie Guanin, Thymin und Zytosin lieferte. Diese Säure gab ebenfalls Pentosereaktionen und lieferte reichliche Mengen Lävulinsäure. Ausser dieser Nukleinsäure haben Mandel und Levene[2]) aus der Drüse eine sogenannte Glukothionsäure mit 2,65 p. c. **S** und 4,38 p. c. **N** isoliert. Ob die nun genannten Substanzen in irgend einer Beziehung zu dem von Bert gefundenen Drüsenbestandteil stehen, welcher beim Sieden mit verdünnter Mineralsäure eine reduzierende Substanz gibt, lässt sich noch nicht sagen. Ein ähnlicher Stoff ist übrigens auch von Thierfelder beobachtet worden. Man könnte vermuten, dass diese Stoffe Vorstufen des Milchzuckers seien; für eine solche Annahme gibt es aber keine Anhaltspunkte, und die neueren Untersuchungen sprechen vielmehr dafür, dass der Milchzucker durch eine Umwandlung des Blutzuckers in der Drüse entsteht. Fett scheint, wenigstens in der absondernden Drüse, ein nie fehlender Bestandteil der Zellen zu sein und dieses Fett kann als grössere oder kleinere Kügelchen von dem Aussehen der Milchkügelchen in dem Protoplasma beobachtet werden. Die Extraktivstoffe der Milchdrüse sind wenig erforscht, es kommen unter ihnen aber nicht unbedeutende Mengen von Purinbasen vor. Die Milchdrüse enthält auch proteolytisches Enzym, welches nach Hildebrandt[3]) in der tätigen Drüse in viel grösserer Mange als in der ruhenden vorkommt.

Bestandteile der Milchdrüsen.

Bestandteile.

---

[1]) Odenius, Malys Jahresb. **30**; Mandel u. Levene, Zeitschr. f. physiol. Chem. **46**; Loebisch, Hofmeisters Beiträge **8**.

[2]) Zeitschr. f. physiol. Chem. **45**.

[3]) Bert, Compt. Rend. **98**; Thierfelder, Pflügers Arch. **34** u. Malys Jahresb. **13**; Hildebrandt, Hofmeisters Beiträge **5**.

Da die Milch des Menschen und der Tiere im wesentlichen von derselben Beschaffenheit ist, scheint es am besten zu sein, zuerst die am gründlichsten untersuchte Milch, die Kuhmilch, und dann erst die wesentlichsten Eigenschaften der übrigen, wichtigeren Milchsorten zu besprechen [1]).

Die Kuhmilch.

Die Kuhmilch stellt wie alle Milch eine Emulsion dar, welche sehr fein verteiltes Fett in einer hauptsächlich Eiweissstoffe, Milchzucker und Salze enthaltenden Flüssigkeit suspendiert enthält. Die Milch ist undurchsichtig, weiss, weisslich gelb oder in dünneren Schichten etwas bläulich weiss, von schwachem, fadem Geruch und mildem, schwach süsslichem Geschmack. Das spez. Gewicht bei + 15° C ist 1,028 bis 1,0345. Der Gefrierpunkt ist 0,54—59°, als Mittel 0,563°, und die mol. Konzentration 0,298. Allgemeine Eigenschaften.

Die Rektion der ganz frischen Milch ist regelmässig gegen Lackmus amphoter. Die Stärke des sauren, resp. des alkalischen Anteiles dieser amphoteren Reaktion ist von verschiedenen Forschern, wie Thörner, Sebelien und Courant [2]) bestimmt worden. Die Zahlen fallen bei Anwendung verschiedener Indikatoren etwas verschieden aus, und ausserdem sind sie für die Milch verschiedener Tiere wie auch zu verschiedenen Zeiten während der Laktationsperiode etwas schwankend. Auch die erste und letzte Portion derselben Melkung haben eine etwas verschiedene Reaktion. Courant hat den alkalischen Anteil mit $\frac{N}{10}$ Schwefelsäure unter Anwendung von blauem Lackmoid und den sauren mit $\frac{N}{10}$ Natronlauge unter Anwendung von Phenolphthalein als Indikator bestimmt. Er fand, als Mittel für die erste und letzte Portion der Melkung bei 20 Kühen, dass 100 ccm Milch für blaues Lackmoid ebenso alkalisch wie 41 ccm $\frac{N}{10}$ Lauge und für Phenolphthalein ebenso sauer wie 19,5 ccm $\frac{N}{10}$ Schwefelsäure reagieren. Die wirkliche Reaktion der Kuhmilch, wie sie nach der elektrometrischen Bestimmung sich ergibt, ist dagegen nach Foà [3]) wie die Reaktion der tierischen Säfte und Gewebe im allgemeinen fast ganz neutral. Reaktion der Kuhmilch.

An der Luft verändert sich die Milch nach und nach und ihre Reaktion wird mehr sauer, indem nämlich durch die Einwirkung von Mikroorganismen der Milchzucker allmählich in Milchsäure übergeführt wird.

---

[1]) Eine sehr reichhaltige Zusammenstellung der Literatur über Milch findet man bei Raudnitz, „Die Bestandteile der Milch“ in Ergebn. der Physiol., Bd. **2**, Abt. 1. Die Literatur der letzten Jahre findet man in den Sammelreferaten von Raudnitz in Monatsschr. f. Kinderheilk.

[2]) Thörner, Malys Jahresb. **22**; Sebelien ebenda; Courant, Pflügers Arch. **50**.

[3]) Compt. rend. soc. biol. (58), **59**, S. 51.

Ganz frische, amphoter reagierende Milch gerinnt beim Sieden nicht, sondern liefert höchstens eine aus geronnenem Kasein und Kalksalzen bestehende Haut, welche nach dem Entfernen rasch sich erneuert. Selbst nach dem Durchleiten eines Kohlensäurestromes durch die frische Milch gerinnt diese beim Sieden nicht. In dem Masse, wie die spontane Säurebildung vorschreitet, ändert sich indessen dieses Verhalten und es kommt bald zu einem ersten Stadium, in welchem die Milch nach vorausgegangener Kohlensäurebehandlung beim Sieden gerinnt. In einem zweiten Stadium gerinnt sie beim Sieden allein, dann gerinnt sie durch Kohlensäure allein ohne Sieden und endlich, wenn eine genügende Menge Säure sich gebildet hat, gerinnt sie bei Zimmertemperatur spontan zu einer festen Masse. Es kann dabei, besonders in der Wärme, das Kaseingerinnsel sich zusammenziehen und eine gebliche oder gelblich-grüne, saure Flüssigkeit (saure Molken) sich ausscheiden.

Verhalten der Milch beim Sieden.

Die Milch kann verschiedenen Gärungen unterliegen. In erster Linie steht die Milchsäuregärung, die durch den HÜPPEschen Milchsäurebazillus und andere Arten zustande kommt. Bei der spontanen Säuerung der Milch ist eine Milchsäurebildung das Wesentlichste; hierbei kann aber auch eine Bildung von Bernsteinsäure stattfinden. Das Material, aus dem diese Säuren entstehen, ist der Milchzucker und die Milchphosphorfleischsäure. Ausser Milchsäuren, sowohl der optisch inaktiven wie der rechts- oder linksdrehenden Säure, und Bernsteinsäure können bei der bakteritischen Zersetzung der Milch auch flüchtige Säuren wie Essigsäure, Buttersäure u. a. entstehen.

Saure Gärung.

Die Milch unterliegt bisweilen einer besonderen, eigentümlichen Art von Gerinnung, indem sie in eine dicke, zähe, schleimige Masse (dicke Milch) umgewandelt wird. Diese Umwandlung rührt angeblich von einer eigentümlichen Umsetzung des Milchzuckers her, bei welcher dieser eine schleimige Umwandlung erfährt. Diese eigentümliche Veränderung der Milch, deren Natur einer mehr eingehenden Untersuchung bedürftig ist, rührt von besonderen Mikroorganismen her.

Wird die Milch durch Erhitzen sterilisiert und der Zutritt der Mikroorganismen dann verhindert, so kann die saure Gärung gänzlich ausbleiben. Ebenso kann das Sauerwerden wenigstens einige Zeit von mehreren Antisepticis, wie Salizylsäure, Thymol, Borsäure und anderen Stoffen verhindert werden.

Gerinnung der Milch durch Lab.

Wird frisch gemolkene, amphoter reagierende Milch mit Lab versetzt, so gerinnt sie, besonders bei Körpertemperatur, rasch zu einer festen Masse (Käse), aus welcher allmählich eine gelbliche Flüssigkeit (süsse Molken) ausgepresst wird. Diese Gerinnung der Milch geschieht ohne Änderung der Reaktion und hat folglich mit der Säuregerinnung nichts zu tun.

In der Kuhmilch findet man zwar als Formbestandteile spärliche Kolostrumkörperchen (vergl. das Kolostrum) und einzelne blasse, kernhaltige Zellen. Die Zahl dieser Formbestandteile ist indessen verschwindend klein gegenüber der ungeheuren Menge des wesentlichsten Formbestandteiles, der Milchkügelchen.

Die **Milchkügelchen**. Diese bestehen aus äusserst kleinen Fetttröpfchen, deren Anzahl nach WOLL[1]) 1,06—5,75 Millionen in 1 cmm betragen soll, und deren Diameter nach ihm 0,0024—0,0046 mm und als Mittel für Tiere verschiedener Rassen 0,0037 mm beträgt. Dass die Milchkügelchen Fett enthalten, ist unzweifelhaft, und man betrachtet es als feststehend, dass sämtliches Milch-

Die Milchkügelchen.

[1]) F. W. WOLL, On the Conditions influencing the number and size of fat globules in cows milk. Wisconsin exper. station, agric. science, **6**, 1892.

fett in ihnen sich vorfindet. Eine andere, streitige Frage ist dagegen die, ob die Milchkügelchen ausschliesslich aus Fett bestehen oder daneben auch Eiweiss enthalten.

Nach einer Beobachtung Aschersons[1]) sollen Fetttröpfchen in einer alkalischen Eiweisslösung mit einer feinen Eiweisshülle, einer sogen. Haptogenmembran, sich überziehen. Da nun die Milch beim Schütteln mit Äther nicht oder, bei einem grossen Überschuss von Äther, nun sehr langsam ihr Fett an den Äther abgibt, während dies nach vorherigem Zusatz von Säuren oder Alkalien, welche das Eiweiss lösen, leicht geschieht, war man früher der Ansicht, dass die Fettkügelchen der Milch von einer Eiweisshülle umschlossen sein sollten. Da aber das Fett unter Umständen, bei welchen kein eiweisslösendes Mittel zugesetzt worden ist, wie z. B. wenn die Milch nach Zusatz von sehr wenig Essigsäure mit Kohlensäure gefällt oder wenn sie durch Labzusatz koaguliert wird, sehr leicht aus der Milch mit Äther extrahiert werden kann, hat man später die Annahme von einer besonderen Eiweissmembran der Fettkügelchen in der Milch fast allgemein fallen lassen. Im Anschlusse an die Beobachtungen Quinckes[2]) über das Verhalten der Fettkügelchen in einer mit Gummi bereiteten Emulsion nimmt man heutzutage recht allgemein an, dass in der Milch jedes Fettkügelchen durch Molekularattraktion von einer Schicht Kaseinlösung umgeben sei, welche das Zusammmenfliessen der Kügelchen verhindere. Alles, was die physikalische Beschaffenheit des Kaseins in der Milch verändert oder die Ausfällung desselben bewirkt, muss folglich die Lösung des Fettes durch den Äther ermöglichen, und in dieser Weise soll ein Zusatz von Alkalien, Säuren und Lab wirken.

Haben die Milchkügelchen eine Eiweisshülle?

Diesen Anschauungen gegenüber hat indessen V. Storch gezeigt, dass die Milchkügelchen wahrscheinlich mit einer Membran von einer besonderen schleimigen Substanz umgeben sind. Diese Substanz ist sehr schwer löslich, enthält 14,2 bis 14,79 p. c. Stickstoff und gibt beim Sieden mit Salzsäure Zucker oder jedenfalls einen reduzierenden Stoff. Sie ist also weder Kasein noch Laktalbumin, wogegen sie allem Anscheine nach mit der von Radenhausen und Danilewsky nachgewiesenen sogen. „Stromsubstanz“ identisch ist. Dass diese Substanz wie eine Membran die Fettkügelchen umhüllt, konnte Storch durch Färbung derselben mit gewissen Farbstoffen wahrscheinlich machen. In neuerer Zeit hat Völtz weitere Beweise für die Ansicht geliefert, dass die Milchkügelchen wahrscheinlich eine Hülle besitzen, die indessen nach ihm ein sehr labiles Gebilde von schwankender Zusammensetzung sein soll, während auf der anderen Seite Droop-Richmond und Bonnema[3]) gewisse Gründe gegen die Storchsche Ansicht geltend gemacht haben. Wenn aber die Beobachtung

Membran der Milchkügelchen.

[1]) Arch. f. (Anat. u.) Physiol. 1840.

[2]) Pflügers Arch. **19**.

[3]) V. Storch, Vergl. Malys Jahresb. **27**; Radenhausen u. Danilewski, Forschungen auf dem Gebiete der Viehhaltung, Bremen 1880, Hft. 9; Völtz, Pflügers Arch. **102**; Droop Richmond, vergl. chem. Zentralbl. 1904, **2**, S. 356; Bonnema ebenda S. 1243.

von Storch, dass die gereinigten Fettkügelchen eine besondere, von den gelösten Eiweissstoffen der Milch wesentlich verschiedene Proteinsubstanz enthalten, wirklich richtig ist, gewinnt die Annahme eines besonderen Stoffes als Hülle oder Stroma der Fettkügelchen sehr an Wahrscheinlichkeit. Die Richtigkeit dieser Beobachtung von Storch ist nun in der Tat in der allerletzten Zeit durch Abderhalden und Völtz[1]) bestätigt worden. Bei Säurehydrolyse der Proteinstoffe der Milchkügelchen erhielten sie nämlich Glykokoll, welches sowohl in dem Kasein wie in dem Laktalbumin fehlt, und dies zeigt also, dass die Milchkügelchen jedenfalls nicht diese zwei Eiweissstoffe allein enthalten können. Sie müssen also anderes Eiweiss enthalten, und es steht noch dahin, ob daneben auch Kasein oder Laktalbumin in ihnen vorkommen.

Milchkügelchen.

Das Milchfett, wie es unter dem Namen Butter erhalten wird, besteht hauptsächlich aus Olein und Palmitin. Daneben enthält es auch als Triglyzeride Myristinsäure, Stearinsäure, kleine Mengen von Laurinsäure, Arachinsäure und Dioxystearinsäure und ausserdem Buttersäure und Kapronsäure, nebst Spuren von Kapryl- und Kaprinsäure. Hierbei hat man jedoch nach Riegel nicht das Vorkommen von Triglyzeriden der flüchtigen Fettsäuren, sondern vielmehr gemischte Triglyzeride von flüchtigen und nicht flüchtigen Säuren anzunehmen. Das Milchfett enthält auch ein wenig Phosphatide (Lezithin) und Cholesterin und einen gelben Farbstoff. Die Menge der flüchtigen Fettsäuren in der Butter beträgt nach Duclaux gegen 70 p. m., darunter 37 bis 51 p. m. Buttersäure und 30—33 p. m. Kapronsäure. Das nicht flüchtige Fett besteht meistens zu $^3/_{10}$ bis $^4/_{10}$ aus Olein und im übrigen gewöhnlich hauptsächlich aus Palmitin. Die Zusammensetzung der Butter ist jedoch nicht konstant, sondern unter verschiedenen Verhältnissen eine recht wechselnde[2]). Nach Lemus[3]) sollen die kleinen Milchkügelchen mehr Olein und weniger flüchtige Säuren als die grösseren enthalten.

Milchfett.

Das **Milchplasma** oder diejenige Flüssigkeit, in welcher die Milchkügelchen suspendiert sind, enthält mehrere verschiedene Eiweisskörper, über deren Anzahl und Natur die Angaben allerdings etwas divergieren, unter denen aber nur die drei folgenden, Kasein, Laktoglobulin und Laktalbumin näher studiert und gut charakterisiert sind. Die Milchflüssigkeit enthält ferner mindestens zwei Kohlehydrate, von denen jedoch nur das eine, der Milchzucker, von grösserer Bedeutung ist. Das Milchplasma enthält ferner Extraktivstoffe, Spuren von Harnstoff, Kreatin, Kreatinin, Orotsäure,

Die Milchflüssigkeit.

[1]) Zeitschr. f. physiol. Chem. **59**.

[2]) Riegel, Malys Jahresb. **34**; Duclaux, Compt. Rend. **104**. Abweichende Angaben über die Zusammensetzung des Milchfettes findet man bei Koefoed, Bull. Acad. Roy. Danoise 1891 und Wanklyn, Malys Jahresb. **21**, S. 143; Browne, Chem. Zentralbl. 1899, II, S. 883. Bezüglich der elementären Zusammensetzung des Milchfettes vergl. man: W. Fleischmann u. H. Warmbold, Zeitschr. f. Biol. **50**.

[3]) Vergl. Malys Jahresb. **34**.

Hypoxanthin (?), Cholesterin, Zitronensäure (Soxhlet und Henkel)[1]) und endlich auch Mineralstoffe und Gase.

Kasein. Diese Proteinsubstanz, welche bisher mit Sicherheit nur in der Milch nachgewiesen ist, gehört der Nukleoalbumingruppe an und unterscheidet sich von den Albuminaten vor allem durch ihren Phosphorgehalt und durch ihr Verhalten zu dem Labenzyme. Das Kasein der Kuhmilch hat ungefähr folgende Zusammensetzung **C** 53,0, **H** 7,0, **N** 15,7, **S** 0,8, **P** 0,85 und **O** 22,65 p. c. Die spez. Drehung desselben ist nach Hoppe-Seyler etwas schwankend; in neutraler Lösung soll (α) D $= -80^0$ sein; in schwach alkalischer Lösung ist die Drehung stärker, noch Long[2]) — 97,8 á $111{,}8^0$ in einer Lösung von $\frac{N}{10} - \frac{N}{5}$ Na OH. Inwieweit das Kasein der verschiedenen Milchsorten identisch ist, bezw. inwieweit es mehrere verschiedene Kaseine gibt, lässt sich schwer durch die Elementaranalyse entscheiden. Nach Tangl und J. Csókás[3]) scheinen jedoch die Pferde- und Eselkaseine etwas reicher an Stickstoff (bezw. 16,44 und 16,28 p. c.) aber ärmer an Schwefel (bezw. 0,528 und 0,588 p. c.) und Kohlenstoff (bezw. 52,36 und 52,57 p. c.) als das Kasein der Wiederkäuer zu sein. Das Eselkasein war reicher an Phosphor (1,057 p. c.) als die Pferde- und Kuhkaseine (beide mit 0,887 p. c.)

Zusammensetzung des Kaseins.

Das Kasein stellt trocken ein staubfeines, weisses Pulver dar, welches in reinem Wasser keine messbare Löslichkeit hat (Laqueur und Sackur). Auch in Lösungen der gewöhnlichen Neutralsalze ist es nur sehr wenig löslich. Von einer 1 prozentigen Lösung von Fluornatrium, Ammonium- oder Kaliumoxalat wird es dagegen nach Arthus ziemlich leicht gelöst. Ebenso ist es nach B. Robertson löslicher in Kaliumzyanid und in den Alkalisalzen einiger flüchtigen Fettsäuren, namentlich Buttersäure und Valeriansäure, als in den Lösungen der gewöhnlichen Neutralsalze. Es ist eine mindestens vierbasische Säure, deren Äquivalentgewicht nach Laqueur und Sackur zu 1135 und von Robertson zu 1250 berechnet wird. Die Angaben über das Molekulargewicht sind streitig (Laqueur und Sackur, L. und D. van Slyke)[4]).

Eigenschaften.

Das Kasein löst sich leicht in Wasser mit Hilfe von Alkalien oder alkalischen Erden, auch Kalziumkarbonat, aus welchem es die Kohlensäure austreibt, und es kann hierbei Kaseinate von verschiedener Zusammensetzung bilden. Löst man das Kasein in Kalkwasser und setzt dann dieser Lösung vorsichtig stark verdünnte Phosphorsäure bis zu neutraler Reaktion zu, so kann das Kasein anscheinend in Lösung bleiben, ist jedoch wahrscheinlich wohl nur stark

Kaseinate.

[1]) Zit. nach F. Söldner, Die Salze d. Milch, Landw. Versuchsst. **35**.

[2]) Hoppe-Seyler, Handb. d. physiol. u. pathol. chem. Anal., 6. Aufl., S. 259. Long, Journ. amer. chem. Soc. **27**.

[3]) Pflügers Arch. **121**.

[4]) Laqueur u. Sackur, Hofmeisters Beiträge **3**; M. Arthus, Thèses presentées à la faculté des sciences de Paris, 1. thèse Paris (Paul Dupont) 1893. T. B. Robertson, Journ. of biol. Chem. **2**. L. u. D. van Slyke, Amer. chem. Journ. **38**.

gequollen wie in der Milch, und gleichzeitig enthält die Flüssigkeit reichliche Mengen Kalziumphosphat, ohne dass irgend eine Fällung oder irgend welche suspendierten Partikelchen in ihr zu sehen sind. Die kalkhaltigen Kaseinlösungen sind opalisierend und nehmen beim Erwärmen das Aussehen der fettarmen Milch an (was übrigens von den Salzen des Kaseins mit alkalischen Erden überhaupt gilt). Es ist deshalb auch kaum zu bezweifeln, dass die weisse Farbe der Milch zum Teil auch von Kasein und Kalziumphosphat herrührt. Söldner hat zwei Kalziumverbindungen des Kaseins mit bezw. 1,55 und 2,36 p. c. CaO dargestellt. Diese Verbindungen werden von Courant als Di-, resp. Trikalziumkasein bezeichnet.

Kalkkaseinate.

Ausser den schon etwas älteren Untersuchungen über die Salze des Kaseins von Söldner, Courant, Röhmann, Laqueur, Raudnitz[1]) u. a. liegen aus neuerer Zeit namentlich von B. Robertson[2]) Untersuchungen und theoretische Auseinandersetzungen über die Zusammensetzung, Natur und Dissoziation der Kaseinate vor. Auf diese und die älteren Arbeiten kann hier nur hingewiesen werden.

Kaseinate.

Kaseinatlösungen gerinnen beim Sieden nicht, die Kaseinkalklösungen überziehen sich aber dabei wie die Milch mit einer Haut. Von sehr wenig Säure werden sie gefällt, aber gleichzeitig anwesende Neutralsalze wirken der Ausfällung entgegen. Eine salzhaltige Kaseinlösung oder gewöhnliche Milch erfordert deshalb auch zur Fällung mehr Säure als eine salzfreie Kaseinlösung derselben Konzentration. Das gefällte Kasein löst sich sehr leicht wieder in einem kleinen Überschuss von Salzsäure, weniger leicht in überschüssiger Essigsäure. Die Verbindungen zwischen Kasein und Säure werden wie andere Eiweiss-Säureverbindungen durch Neutralsalze gefällt. Von Mineralsäuren im Überschuss werden die obengenannten sauren Lösungen ebenfalls gefällt[3]). Von kalkhaltigem Kochsalz oder Magnesiumsulfat in Substanz wird das Kasein mit unveränderten Eigenschaften aus der neutralen Kaseinlösung oder aus der Milch gefällt[4]). Metallsalze, wie Alaun, Zink- oder Kupfersulfat fällen eine neutrale Kaseinlösung vollständig.

Kaseinlösungen.

Beim Trocknen auf 100° C wird das Kasein nach Laqueur und Sackur zersetzt und in zwei Körper gespalten. Der eine, von ihnen Kaseid genannt, ist in verdünnten Alkalien unlöslich, der andere, das Isokasein, ist darin

Spaltung des Kaseins.

---

[1]) Söldner, Die Salze d. Milch etc. und Malys Jahresb. **25**; Courant l. c.; Röhmann, Berlin. klin. Wochenschr. 1895; Laqueur l. c. und Hofmeisters Beiträge **7**. Raudnitz, Ergebn. d. Physiol. **2**, Abt. 1.

[2]) Journ. of physical. Chem. **11** u. **12**. Journ. of biol. Chem. **5**.

[3]) Über die Säureverbindungen des Kaseins und die Säureaufnahme durch dasselbe vergl. man: Laxa, Milchwirtsch. Zentralbl. 1905, Hft. 12. J. H. Long, Journ. of amer. chem. Soc. **29**. L. u. D. van Slyke, Amer. chem. Journ. **38**. T. B. Robertson, Journ. of biol. Chem. **4**.

[4]) Vergl. hierüber die Arbeiten von Hammarsten und von Schmidt-Nielsen, Hammarsten-Festschr. 1906.

löslich. Das Isokasein ist eine etwas stärkere Säure, hat andere Fällungsgrenzen und ein etwas geringeres Äquivalentgewicht als das Kasein.

Dasjenige, was das Kasein am meisten charakterisiert, ist seine Eigenschaft bei Gegenwart von einer hinreichend grossen Menge Kalksalz mit Lab zu gerinnen. In kalksalzfreier Lösung gerinnt das Kasein nicht mit Lab; aber es wird hierbei derart verändert, dass die Lösung nunmehr (selbst wenn das zugesetzte Enzym durch Erhitzen zerstört wird) bei Zusatz von einer Menge Kalksalz, welche in der mit Lab nicht behandelten Kaseinlösung keine Fällung erzeugt, eine geronnene Masse von den Eigenschaften des Käses gibt. Die Einwirkung des Labenzymes, des Chymosins, auf das Kasein findet also auch bei Abwesenheit von Kalksalzen statt. Die letzteren sind nur für die Gerinnung, d. h. die Ausscheidung des Käses, notwendig und der Gerinnungsprozess ist also ein zweiphasiger Vorgang. Die erste Phase ist die Umwandlung des Kaseins durch das Chymosin, die zweite ist die durch Kalksalze bewirkte sichtbare Gerinnung. Diese, zuerst von Hammarsten festgestellten Tatsachen sind später wiederholt, namentlich von Arthus und Pagès und in letzter Zeit von Fuld, Spiro und Laqueur u. a.[1]) bestätigt und eingehend studiert worden. Wirkung des Chymosins.

Der bei der Gerinnung der Milch gebildete Käse enthält reichliche Mengen von Kalziumphosphat. Nach Soxhlet und Söldner sind trotzdem nur die löslichen Kalksalze von wesentlicher Bedeutung für die Gerinnung, während das Kalziumphosphat bedeutungslos sein soll. Nach Courant kann das Kalziumkasein bei der Gerinnung, wenn Dikalziumphosphat in der Lösung enthalten ist, einen Teil desselben als Trikalziumphosphat mit niederreissen, wobei in dem Labserum Monokalziumphosphat in Lösung bleibt. Eine Lösung von Kaseinkalzium gerinnt ebenfalls nicht mit Lab allein, sondern erst wenn lösliches Kalksalz zugesetzt wird. Gegenüber der allgemein herrschenden Ansicht, dass die löslichen Kalksalze von wesentlicher Bedeutung für die Gerinnung sind, ist in neuester Zeit van Dam[2]) auf Grund seiner Untersuchungen zu der Ansicht gelangt, dass im Gegenteil die Menge des an Kasein gebundenen Kalkes das für den Gerinnungsvorgang Massgebende ist. Die Rolle der Kalksalze bei der Gerinnung ist also nicht klar und dasselbe gilt von dem chemischen Verlaufe bei der Labgerinnung. Kalksalze und Labgerinnung.

Wenn man mit reinen Lösungen von Kasein und möglichst reinem Lab arbeitet, findet man immer nach beendeter Gerinnung in dem Filtrate in sehr kleinen Mengen einen Eiweisskörper, das Molkeneiweiss, welches offenbar infolge der Gerinnung gebildet worden ist. Dieses, zuerst von Hammarsten nachgewiesene Verhalten ist später von vielen anderen, in letzter Zeit nament-

[1]) Hammarsten, vergl. Malys Jahresb. **2** u. **4**; ferner, Zur Kenntnis des Kaseins etc. Nova Acta Reg. Soc. Scient. Upsal. 1877, Festschr. und Zeitschr. f. physiol. Chem. **22**; Arthus et Pagès, Arch. de Physiol. (5) **2** und Mém. Soc. biol. **43**; Fuld, Hofmeisters Beiträge **2** und Ergebn. d. Physiol. Bd. **1**, Abt. 1, wo man eine sehr gute Literaturübersicht findet. Spiro, Hofmeisters Beiträge **6** u. **7**, mit Reichel ebenda **7** u. **8**; Laqueur ebenda **7**.

[2]) Zeitschr. f. physiol. Chem. **58**.

lich von Fuld, Spiro und Schmidt-Nielsen, bestätigt worden. Das Molkeneiweiss wird meistens als eine Albumosesubstanz betrachtet und Köster[1]) fand in ihm 13,2 p. c. Stickstoff. In Übereinstimmung mit diesen Beobachtungen wird die Kaseingerinnung mit Lab meistens als ein Spaltungsvorgang aufgefasst, bei welchem die Hauptmasse des Kaseins, angeblich bisweilen mehr als 90 p. c. desselben, als ein dem Kasein nahestehender Stoff, das Parakasein[2]), abgespalten und bei Gegenwart von genügenden Mengen Kalksalzen als Parakaseinkalk (Käse) ausgefällt wird, während die abgespaltene Albumosesubstanz (Molkeneiweiss) in Lösung bleibt.

Gerinnung mit Lab.

Das Parakasein ähnelt sehr dem Kasein, kann aber nicht von neuem mit Lab gerinnen. Eine Lösung von Alkaliparakaseinat wird viel leichter als eine Alkalikaseinatlösung derselben Konzentration von $CaCl_2$ gefällt, und die Fällungsgrenzen für gesättigte Ammoniumsulfatlösung, sowohl die obere wie die unterste Grenze, liegen nach Laqueur niedriger für eine Parakasein- als für eine Kaseinlösung. Die innere Reibung der Parakaseinlösungen ist ferner nach ihm geringer als die der Kaseinlösungen, und zwar um 20 p. c.

Parakasein.

Bei fortgesetzter Einwirkung von Labenzym auf das Parakasein hat man in mehreren Fällen (Petry, Slowtzoff, v. Herwerden)[3]) eine weitere Umwandlung des letzteren gefunden, welches Verhalten man in verschiedener Weise gedeutet und auch durch die Annahme von der Anwesenheit anderer proteolytischen Enzyme in den (unreinen) Labpräparaten erklärt hat. Diese letztere Annahme hat vieles für sich, und wie es scheint handelt es sich hier jedenfalls nur um sekundäre Prozesse, die mit der eigentlichen Parakaseinbildung nichts zu tun haben. Man findet nämlich auch nach der kürzesten Einwirkung des Labes das Molkeneiweiss, und die fortgesetzte Abspaltung geschieht mit ganz anderer Geschwindigkeit. So fand z. B. Schmidt-Nielsen, dass die Menge des Molkeneiweisses schon nach der Einwirkung von Lab während 15 Minuten 3 p. c., nach 6stündiger Einwirkung dagegen nur 4,25 p. c. von dem Kaseinstickstoffe betrug. Diese und andere neueren Untersuchungen sprechen allerdings zugunsten der Annahme, dass die Kaseingerinnung mit Lab eine hydrolytische Spaltung ist, die Verhältnisse liegen aber noch nicht so klar, dass man eine solche als bewiesen ansehen könnte[4]).

Parakaseinbildung und Spaltungen.

[1]) Hammarsten l. c.; Fuld, Bioch. Zeitschr. **4** und Hofmeisters Beiträge **10**. Spiro, Hofmeisters Beiträge **8**. Schmidt-Nielsen, Hammarsten-Festschrift 1906. Köster, vergl. Malys Jahresb. **11**, S. 14.

[2]) Man hat vorgeschlagen, das gewöhnliche Kasein als Kaseinogen und den Käse als Kasein zu bezeichnen. Wenn auch ein solcher Vorschlag theoretisch berechtigt ist, so dürfte er jedoch in der Praxis zu einer sehr bedauerlichen Verwirrung führen. Aus diesem Grunde hat Verf. sich ihm nicht anschliessen können und er hat den Käse nach dem Vorgange von Schulze und Röse (Landwirtsch. Versuchsst. **31**) Parakasein genannt. Zusammenstellungen der Literatur über die Kaseingerinnung findet man bei E. Fuld, Ergebn. der Physiol. Bd. **1**; Raudnitz ebenda Bd. **2** und E. Laqueur, Bioch. Zentralbl. **4**, S. 344.

[3]) Petry, Hofmeisters Beiträge **8**, Slowtzoff ebenda **9**, M. v. Herwerden. Zeitschr. f. physiol. Chem. **52**.

[4]) Vergl. auch G. Werncken, Zeitschr. f. Biol. **52**.

Frische, unveränderte Milch gerinnt bekanntlich nicht beim Erhitzen; bei nicht zu rascher Labwirkung kann man aber ein Stadium beobachten, in welchem die Milch beim Erhitzen gerinnt (Metakaseinreaktion). Eine Lösung von Parakaseinlaktat soll nach Laxa ebenso wie eine Lösung von Kaseinlaktat mit Lab gerinnen, was Laxa[1]) dahin deutet, dass das Parakasein durch die Milchsäure wieder in Kasein umgewandelt wird. Da aber eine Fällung des Parakaseins aus der sauren Lösung vielleicht eine Pepsinwirkung ist, kann man die Umwandlung des Parakaseins in Kasein durch Milchsäure nicht als bewiesen betrachten. Labgerinnung.

Bei der Verdauung des Kaseins mit Pepsinchlorwasserstoffsäure entsteht nach Salkowski primär eine phosphorhaltige Albumose, aus welcher dann das Pseudonuklein abgespaltet wird. Die Menge des letzteren ist, wie die Untersuchungen von Salkowski, Hahn, Moraczewski, Sebelien und Zaitschek[2]) gezeigt haben, eine sehr schwankende. Auch der Gehalt des so gewonnenen Pseudonukleins an Phosphor schwankt sehr. Nach Salkowski ist die Menge des abgespaltenen Pseudonukleins von der Relation zwischen Kasein und Verdauungsflüssigkeit derart abhängig, dass sie mit steigenden Mengen Pepsinsalzsäure abnimmt. Bei Gegenwart von 500 Pepsinsalzsäure auf 1 g Kasein konnte Salkowski eine vollständige Verdauung des Kaseins ohne irgend welchen Rückstand von Pseudonuklein erhalten. Verdauung des Kaseins.

Sowohl bei der Pepsin- wie bei der Trypsinverdauung spaltet sich ein mit anhaltender Verdauung zunehmender Teil des organisch gebundenen Phosphors als Orthophosphorsäure ab, während ein anderer Teil des Phosphors in organischer Bindung sowohl in den Albumosen wie in den echten Peptonen zurückbleibt (Salkowski, Biffi, Alexander, Aders-Plimmer und Bayliss)[3]). Verhalten des Phosphors.

Aus den peptischen Verdauungsprodukten des Kaseins, nach Abtrennung des Pseudonukleins, hat Salkowski[4]) eine phosphorreiche Säure isoliert, die von ihm als eine Paranukleinsäure bezeichnet wurde. Diese, in Wasser lösliche, in Alkohol unlösliche, linksdrehende Säure enthielt **N** 13,25 bis 13,55 und **P** 4,05—4,31 p. c. Die Säure unterschied sich aber von den Nukleinsäuren unter anderem dadurch, dass sie die Biuretprobe und eine schwache Xanthoproteinsäurereaktion gab. Ihre Reinheit vorausgesetzt, ist sie wohl also nicht als eine, den Nukleinsäuren vergleichbare Säure zu betrachten. Ein noch phosphorreicheres Produkt, mit 6,9 p. c. **P** und von ihm Polypeptidphosphorsäure genannt, hat Reh[5]) aus den peptischen Verdauungsprodukten des Kaseins als eine Uranverbindung von verhältnismässig konstanter Zusammensetzung isoliert. Bei der Hydrolyse gab dieses Produkt 18,7 p. c. Diaminosäuren-, 56,7 p. c. Monoaminosäuren- und den auffallend hohen Wert 23,8 p. c. Amido-Stickstoff. Auch diese Pseudonukleinsäure gab die Biuret- und die Xantho- Paranukleinsäuren.

[1]) Laxa l. c.

[2]) Salkowski, Zeitschr. f. physiol. Chem. **27**; Salkowski u. Hahn, Pflügers Arch. **59**; Salkowski ebenda **63**; v. Moraczewski, Zeitschr. f. physiol. Chem. **20**; Sebelien ebenda **20**; Zaitschek, Pflügers Arch. **104**.

[3]) Salkowski l. c.; Biffi, Virchows Arch. **152**; Alexander, Zeitschr. f. physiol. Chem. **25**; Plimmer u. Bayliss, Journ. of Physiol. **33**.

[4]) Zeitschr. f. physiol. Chem. **32**.

[5]) Hofmeisters Beiträge **11**.

proteinsäureprobe und die Millonsche Reaktion und verhielt sich also wie ein phosphorreiches Protein.

Darstellung des Kaseins.

Die Darstellung des Kaseins kann in folgender Weise geschehen. Die Milch wird mit 4 Vol. Wasser verdünnt und das Gemenge mit Essigsäure zu 0,75 bis 1 p. m. versetzt. Das hierbei sich ausscheidende Kasein wird durch wiederholtes Auflösen in Wasser mit Hilfe von möglichst wenig Alkali, Filtration, Ausfällung mit Essigsäure und gründliches Auswaschen mit Wasser gereinigt. Die Hauptmasse des Milchfettes wird bei der ersten Filtration von dem Filtrum zurückgehalten, und die das Kasein verunreinigenden Spuren von Fett werden zuletzt durch Alkohol-Ätherbehandlung entfernt.

Laktoglobulin.

Laktoglobulin stellte Sebelien aus der Kuhmilch durch Sättigung derselben mit Kochsalz in Substanz (wobei das Kasein ausgefüllt wird) und Sättigung des Filtrates mit Magnesiumsulfat dar. Soweit es bisher untersucht worden ist, hat es die Eigenschaften des Serumglobulins; das von Tiemann[1]) aus Kolostrum isolierte Globulin hatte indessen einen wesentlich niedrigeren Kohlenstoffgehalt 49,83 p. c.

Laktalbumin.

Laktalbumin ist ebenfalls zuerst von Sebelien aus der Milch in reinem Zustande dargestellt worden. Seine Zusammensetzung ist nach Sebelien folgende: **C** 52,19, **H** 7,18, **N** 15,77, **S** 1,73, **O** 23,13 p. c. Das Laktalbumin hat die Eigenschaften der Albumine und es kristallisiert nach Wichmann[2]) in ähnlicher Form wie das Serum- oder Ovalbumin. Es gerinnt je nach der Konzentration und dem Salzgehalte bei + 72 bis + 84° C. Es steht dem Serumalbumin nahe, unterscheidet sich aber von ihm durch eine bedeutend niedrigere spez. Drehung $(\alpha)D = -37^0$.

Darstellung des Laktalbumins.

Das Prinzip für die Darstellung des Laktalbumins ist dasselbe wie für die Darstellung des Serumalbumins aus dem Serum. Das Kasein und das Globulin scheidet man mit $MgSO_4$ in Substanz aus und behandelt dann das Filtrat wie oben (S. 251) angegeben.

Andere Eiweissstoffe.

Das Vorkommen von Albumosen und Peptonen in der Milch ist nicht bewiesen. Dagegen entstehen solche Stoffe leicht als Laborationsprodukte aus den anderen Eiweissstoffen der Milch. Ein solches Laborationsprodukt ist das Laktoprotein von Millon und Comaille, ein Gemenge von wenig Kasein mit verändertem Albumin und durch die chemischen Operationen entstandener Albumose[3]). Bezüglich des Opalisins vergl. man die Menschenmilch.

Milchnuklein.

Die Milch enthält ferner, wie Siegfried[4]) gefunden hat, ein der Phosphorfleischsäure verwandtes Nukleon, welches als Spaltungsprodukte Gärungsmilchsäure (statt Paramilchsäure) und eine besondere Fleischsäure, die Orylsäure (statt der Muskelfleischsäure) gibt. Die Milchphosphorfleischsäure kann als Eisenverbindung aus der von Kasein und koagulablem Eiweiss wie auch von Erdphosphaten befreiten Milch ausgefällt werden.

Die Milch enthält auch Enzyme verschiedener Art. Als solche sind zu nennen Katalase, Peroxydase und Reduktasen, über deren Vorkommen in

[1]) Zeitschr. f. physiol. Chem. **25**.

[2]) Sebelien, Zeitschr. f. physiol. Chem. **9**; Wichmann ebenda **27**.

[3]) Vergl. Hammarsten, Malys Jahresb. **6**, S. 13.

[4]) Zeitschr. f. physiol. Chem. **21** u. **22**.

der Milch verschiedener Tiere, wie auch über die Frage, inwieweit ihre Wirkungen von Mikroorganismen herrühren, die Angaben indessen nicht ganz einstimmig sind. Ein amylolytisches Enzym, welches Stärke in Maltose überführt, kommt besonders in der Frauenmilch vor, während es in der Kuhmilch fehlen kann und sonst nur in geringer Menge vorhanden ist. Gärungsenzyme, welche bei Abwesenheit von Mikroorganismen die Laktose unter Bildung von Milchsäure, Alkohol und CO_2 zersetzen, kommen nach STOKLASA[1]) und seinen Mitarbeitern sowohl in Kuhmilch wie in Menschenmilch vor. Eine Lipase, welche wenigstens auf Monobutyrin wirkt, soll sowohl in der Kuh- wie in der Frauenmilch vorkommen. Sowohl in den nun genannten zwei Milchsorten wie in einigen anderen fanden BABCOCK und RUSSEL ein proteolytisches, von ihnen Galaktase genanntes Enzym, welches dem Trypsin nahe steht, von ihm aber unter anderem dadurch sich unterscheidet, dass es in der Milch, selbst in den früheren Digestionsstadien, Ammoniak entwickelt. Das Vorkommen eines solchen Enzyms ist allerdings von ZAITSCHEK und v. SZONTAGH geleugnet worden, auf der anderen Seite haben aber VANDEVELDE, DE WAELE und SUGG[2]) das Vorkommen eines proteolytischen Enzymes in der Milch konstatieren können. Enzyme.

Orotsäure, $C_5H_{11}N_2O_4 . 2H_2O$, haben BISCARO und BELLONI[3]) einen von ihnen entdeckten, neuen Bestandteil der Milch genannt. Diese Säure, welche aus dem enteiweissten Molken mit basischem Bleiazetat ausgefällt werden kann, ist wenig löslich in Wasser, kristallisiert und gibt mehrere kristallisierende Salze. Die Monomethyl- und Äthylester der Säure sind ebenfalls bekannt. Mit Kaliumpermanganat liefert die Säure Harnstoff. Orotsäure.

Milchzucker, Laktose $C_{12}H_{22}O_{11} + H_2O$. Dieser Zucker kann unter Aufnahme von Wasser in zwei Glukosen — Dextrose und Galaktose — sich spalten. Bei der Einwirkung von verdünnter Salpetersäure gibt er ausser anderen organischen Säuren Schleimsäure. Bei stärkerer Einwirkung von Säuren entsteht neben Ameisensäure und Huminsubstanzen Lävulinsäure. Durch Alkalieinwirkung können unter anderen Produkten Milchsäure und Brenzkatechin entstehen. Milchzucker.

Milchzucker kommt in der Regel nur in der Milch vor, doch hat man ihn auch im Harne der Wöchnerinnen bei Milchstauung wie auch im Harne nach Einnahme grösserer Mengen dieses Zuckers gefunden.

Der Milchzucker, von dem nach TANRET[4]) drei Modifikationen vorkommen, kommt gewöhnlich als farblose, rhombische Kristalle mit 1 Mol. Kristallwasser, welches bei langsamem Erhitzen auf 100° C, leichter bei 130—140° C entweicht, vor. Kocht man eine Milchzuckerlösung rasch ein, so scheidet sich wasserfreier Milchzucker aus. Der gewöhnliche Milchzucker (das Hydrat) löst sich in sechs Teilen kaltem und in 2,5 Teilen siedendem Wasser; er schmeckt Eigenschaften des Milchzuckers.

[1]) Vergl. Chem. Zentralbl. 1905, **1**, S. 107.

[2]) BABCOCK u. RUSSEL, Zentralbl. f. Bakt. u. Parasitenk. (II) **6** und MALYs Jahresb. **31**; ZAITSCHEK u. SZONTAGH, PFLÜGERs Arch. **104**; VANDEVELDE, DE WAELE u. SUGG, HOFMEISTERs Beiträge **5**.

[3]) Vergl. Chem. Zentralbl. 1905, **2**, S. 63.

[4]) Bull. Soc. chim. (3) **13**. Vergl. auch C. S. HUDSON, Journ. amer. chem. Soc. **30**.

nur schwach süss. In Äther oder in absolutem Alkohol löst er sich nicht. Die Lösungen sind dextrogyr. Das Drehungsvermögen, welches durch Erhitzen der Lösung auf 100° C konstant wird, ist: $(a)\,D = +52{,}5°$. Der Milchzucker verbindet sich mit Basen, die Alkaliverbindung ist unlöslich in Alkohol.

Von reiner Hefe wird Milchzucker nicht in Gärung versetzt. Mit gewissen Schizomyzeten geht er dagegen in Alkoholgärung über, und hierbei wird nach E. Fischer[1]) der Milchzucker erst durch ein in der Hefe vorhandenes Enzym, eine Laktase, in Glukose und Galaktose gespalten. Auf der Alkoholgärung des Milchzuckers gründet sich die Bereitung von Milchbranntwein, „Kumys“ aus Stutenmilch und „Kefir“ aus Kuhmilch. Hierbei sind indessen auch andere Mikroorganismen beteiligt, die eine Milchsäuregärung des Zuckers bewirken.

Gärung des Milchzuckers.

Der Milchzucker verhält sich den Traubenzuckerreaktionen (der Mooreschen[2]), der Trommerschen oder Rubnerschen Reaktion und der Wismutprobe) gegenüber positiv. Er reduziert auch Quecksilberoxyd in alkalischer Lösung. Nach dem Erwärmen mit essigsaurem Phenylhydrazin gibt er beim Erkalten eine gelbe, kristallisierende Fällung von Phenyllaktosazon $C_{24}H_{32}N_4O_9$. Von dem Rohrzucker unterscheidet sich der Milchzucker durch positives Verhalten zu der Mooreschen Probe, der Kupfer- und der Wismutprobe, wie auch dadurch, dass er beim Erhitzen mit entwässerter Oxalsäure auf 100° C sich nicht schwärzt. Von Traubenzucker und Maltose unterscheidet er sich durch andere Löslichkeit und Kristallform, besonders aber dadurch, dass er mit Hefe nicht vergärt und mit Salpetersäure Schleimsäure gibt.

Reaktionen.

Durch das mit essigsaurem Phenylhydrazin erhaltene, bei 200° C schmelzende Osazon, von dem 0,2 gm in 4 ccm Pyridin und 6 ccm absolutem Alkohol gelöst in 10 cm langer Schicht optisch inaktiv sind (Neuberg[3])), unterscheidet sich dieser Zucker ferner von anderen solchen.

Osazon.

Zur Darstellung des Milchzuckers benutzt man die als Nebenprodukt bei der Käsebereitung erhaltenen süssen Molken. Das Eiweiss entfernt man durch Koagulation in der Hitze und das Filtrat verdunstet man zum Sirup. Die nach einiger Zeit sich ausscheidenden Kristalle kristallisiert man, nach Entfärbung mit Tierkohle, aus Wasser um. Aus käuflichem Milchzucker kann man durch wiederholtes Umkristallisieren ein reines Präparat erhalten. Die quantitative Bestimmung des Milchzuckers kann teils mit dem Polaristrobometer und teils durch Titration mit Fehlings Flüssigkeit geschehen. 10 ccm der Fehlingschen Lösung entsprechen 0,0676 g Milchzucker in 0,5—1,5 prozentiger Lösung bei 6 Minuten langem Kochen (bezüglich der Reagenzlösung und der Titration auf Zucker vergl. man grössere Handbücher).

Darstellung des Milchzuckers.

---

[1]) Ber. d. d. chem. Gesellsch. **27**.

[2]) Die wohl längst allgemein bekannte schöne Rotfärbung, welche die Milch nach Zusatz von Alkali auch bei Zimmertemperatur annimmt und auf welche in neuerer Zeit Gautier, Morel und Monod (Compt. rend. soc. biol. **60** u. **62**) und Fr. Krüger (Zeitschr. f. physiol. Chem. **50**) die Aufmerksamkeit gelenkt haben, ist eine durch die Gegenwart von Eiweiss und vielleicht auch anderen Milchbestandteilen modifizierte Mooresche Reaktion.

[3]) Ber. d. d. chem. Gesellsch. **32**.

Aus der Nichtübereinstimmung zwischen Polarisation und der gewichtsanalytisch bestimmten Menge Zucker in der Milch, indem nämlich die Polarisation höhere Werte ergab, hat SEBELIEN[1]) den Schluss gezogen, dass in der Milch eine zweite, reduzierende, aber stärker als Milchzucker polarisierende Substanz vorkommen muss. Zum Teil ist diese Substanz eine Pentose, die aber in sehr kleiner Menge, 0,25—0,35 p. m., in gewöhnlicher Milch und (SEBELIEN und SUNDE) in etwas grösserer Menge, 0,5 p. m., im Kolostrum vorkommt. Andere Kohlehydrate.

RITTHAUSEN hat in der Milch ein anderes, in Wasser lösliches, nicht kristallisierendes Kohlehydrat gefunden, welches zwar direkt schwach reduzierend wirkt, nach dem Sieden mit einer Säure aber eine grössere Reduktionsfähigkeit erlangt. Von LANDWEHR wird es als tierisches Gummi, von BÉCHAMP[2]) als Dextrin betrachtet.

Die Mineralstoffe der Milch sollen im Zusammenhang mit der quantitativen Zusammensetzung abgehandelt werden.

Die Methoden zur quantitativen Analyse der Milch sind sehr zahlreich, aber es können hier nur die Hauptzüge einiger der zuverlässigsten und am meisten geübten Methoden angegeben werden.

Zur Bestimmung der festen Stoffe mischt man die genau abgewogene Menge Milch mit einer ebenfalls gewogenen Menge ausgeglühten Quarzsandes, feinen Glaspulvers oder Asbests. Das Eintrocknen der Milch geschieht zuerst im Wasserbade und dann in einem Kohlensäure- oder Wasserstoffstrome bei nicht über 100° C. Bestimmung der festen Stoffe.

Zur Bestimmung der Mineralstoffe äschert man die Milch unter Beobachtung der in den Handbüchern angegebenen Kautelen ein. Die für die Phosphorsäure erhaltenen Zahlen werden jedoch durch die Verbrennung der phosphorhaltigen Stoffe, des Kaseins, Lezithins u. a., dabei unrichtig. Man muss deshalb nach SÖLDNER von der gesamten Phosphorsäuremenge der Kuhmilch rund 25 p. c. abziehen. Ein Gehalt der Achse an Sulfat rührt ebenfalls von dem Einäschern (Verbrennung des Eiweisses) her. Bestimmung der Mineralstoffe.

Zur Bestimmung des Gesamteiweisses kann man die Methode RITTHAUSENS, die Milch mit Kupfersulfat zu fällen, nach der von J. MUNK[3]) angegebenen Modifikation verwenden. MUNK fällt sämtliches Eiweiss mittelst aufgeschlemmten Kupferoxydhydrates in der Siedehitze aus und bestimmt den Stickstoffgehalt des Niederschlages nach KJELDAHL. Diese Modifikation gibt genaue Resultate. Methode von Ritthausen und Munk.

Nach dem Verfahren von SEBELIEN verdünnt man 3—4 g Milch mit einigen Vol. Wasser, setzt ein wenig Kochsalzlösung zu und fällt mit Gerbsäure im Überschuss. Die in dem Niederschlage nach KJELDAHL gefundene Stickstoffmenge mit 6,37 multipliziert (Kasein und Laktalbumin enthalten beide 15,7 p. c. Stickstoff) gibt die Gesamtmenge der Eiweissstoffe an. Diese leicht ausführbare Methode gibt sehr gute Resultate. J. MUNK hat die Zuverlässigkeit derselben auch für die Analyse von Frauenmilch dargetan. In diesem Falle multipliziert man den gefundenen Eiweiss-N mit 6,34. G. SIMON[4]) hat ebenfalls gefunden, dass die Fällung mit Gerbsäure und ebenso mit Phosphorwolfram- Methode von Sebelien.

---

[1]) SEBELIEN, HAMMARSTEN-Festschr. 1906; mit E. SUNDE, Zeitschr. f. angew. Chem. **21**.

[2]) RITTHAUSEN, Journ. f. prakt. Chem. (N. F.) **15**; LANDWEHR, Fussnote 3, S. 163; BÉCHAMP, Bull. soc. chim. (3) **6**.

[3]) RITTHAUSEN, Journ. f. prakt. Chem. (N. F.) **15**; J. MUNK, VIRCHOWs Arch. **134**.

[4]) SEBELIEN, Zeitschr. f. physiol. Chem. **13**; SIMON ebenda **33**.

säure das einfachste und sicherste Verfahren ist. Gegen diese Methode, wie auch gegen die übrigen Methoden zur Ausfällung der Proteinstoffe, lässt sich einwenden, dass vielleicht auch andere Stoffe (Extraktivstoffe) mit niedergerissen werden (Camerer und Söldner)[1]). Inwieweit dies der Fall ist, bleibt aber vorläufig unentschieden.

Stickstoff der Milch.

Ein Teil des Stickstoffes in der Milch kommt als Extraktivstoffe vor, und dieser Stickstoff wird als Differenz zwischen dem Gesamtsticktoffe und dem Proteinstickstoffe berechnet. Nach den Analysen von J. Munk entfallen von dem gesamten Stickstoff der Kuhmilch knapp $^1/_{16}$ und von dem der Frauenmilch $^1/_{11}$ auf den Extraktivstickstoff. Camerer und Söldner bestimmten in dem Filtrate von dem Eiweissgerbsäureniederschlage teils den Stickstoff nach Kjeldahl und teils nach Hüfner (mit Bromlauge). In dieser Weise fanden sie in 100 gm Kuhmilch 18 mgm Stickstoff nach Hüfner (Harnstoff etc.).

Gesonderte Bestimmung von Kasein und Albumin.

Zur getrennten Bestimmung des Kaseins und Albumins kann man das zuerst von Hoppe-Seyler und Tolmatscheff[2]) geübte Verfahren, das Kasein mit Magnesiumsulfat auszufällen, verwenden. Nach Sebelien verdünnt man erst die Milch mit einigen Vol. gesättigter Magnesiumsulfatlösung, sättigt dann mit dem Salze in Substanz, filtriert und wäscht den Niederschlag mit gesättigter Magnesiumsulfatlösung aus. In dem Niederschlage bestimmt man den Stickstoff nach Kjeldahl und erfährt durch Multiplikation mit 6,37 die Kaseinmenge (+ Globulin). Die Menge des Laktalbumins kann als Differenz zwischen Kasein und Gesamteiweiss berechnet werden. Man kann aber auch das Laktalbumin in dem von dem Kaseinniederschlage getrennten, mit Wasser verdünnten, magnesiumsulfathaltigen Filtrate mit Gerbsäure fällen, den Stickstoffgehalt des Niederschlages nach Kjeldahl bestimmen und die gefundene Zahl mit 6,37 multiplizieren.

Zur Trennung des Kaseins von dem übrigen Eiweisse benutzt Schlossmann[3]) eine Alaunlösung, von der nur das Kasein gefällt wird. Aus dem Filtrate fällt man Globulin und Albumin mit Gerbsäure. Die Niederschläge werden zur Stickstoffbestimmung nach Kjeldahl verwendet. Dieses Verfahren ist später von Simon geprüft und empfohlen worden.

Bestimmung des Fettes.

Das Fett kann gewichtsanalytisch, durch erschöpfende Extraktion der eingetrockneten Milch mit Äther, Verdunsten des Äthers aus dem Extrakte und Wägung des Rückstandes oder auf aräometrischem Wege durch Alkalizusatz zu der Milch, Schütteln mit Äther und Bestimmung des spez. Gewichtes der Ätherfettlösung mit dem Apparate von Soxhlet bestimmt werden. Zur Ausführung von Fettbestimmungen in grösserem Massstabe eignet sich vorzüglich die volumetrische Bestimmung mit dem Laktokrit von De Laval. Es gibt übrigens zahlreiche andere Methoden zur Bestimmung des Milchfettes, auf die hier nicht eingegangen werden kann.

Bestimmung des Milchzuckers.

Zur Bestimmung des Milchzuckers entfernt man zuerst das Eiweiss. Zu dem Ende fällt man entweder mit Alkohol, welcher dann aus dem Filtrate durch Verdunstung entfernt wird, oder man verdünnt mit Wasser, scheidet das Kasein durch Zusatz von wenig Säure aus und entfernt das Laktalbumin durch Koagulation in der Siedehitze. In dem Filtrate bestimmt man dann den Zucker durch Titration mit Kupferlösung oder Knapps Flüssigkeit (vergl. Kap. 15 Zucker im Harne). Das Prinzip der Titrierung ist dasselbe wie für die Zuckertitrierung im Harne. Von der Knappschen Flüssigkeit entsprechen 10 ccm 0,0311 bis 0,0310 g Milchzucker, wenn die zuckerhaltige Flüssigkeit etwa $^1/_2$—1 p. c.

---

[1]) Zeitschr. f. Biol. **33** u. **36**.

[2]) Hoppe-Seyler, Med. chem. Unters., Hft. 2.

[3]) Zeitschr. f. physiol. Chem. **22**.

Zucker enthält. Bezüglich der Ausführung der Titrierung muss auf ausführlichere Handbücher hingewiesen werden.

Anstatt dieser volumetrischen Bestimmung kann man auch die Bestimmungsmethode von ALLIHN, die polarimetrische Untersuchung oder die anderen, in ausführlicheren Handbüchern für die Bestimmung des Zuckers angegebenen Methoden benutzen. Für die Berechnung der Analysen ist es, wie CAMERER und SÖLDNER hervorheben, von Wichtigkeit sich zu erinnern, dass man bei der Bestimmung der festen Stoffe den Milchzucker in dem Rückstande wasserfrei erhält. Es sind übrigens viele andere Methoden zur Bestimmung des Milchzuckers vorgeschlagen und empfohlen worden. Zuckerbestimmung.

Die quantitative Zusammensetzung der Kuhmilch kann bedeutenden Schwankungen unterliegen. Im Mittel enthält die Kuhmilch jedoch nach KÖNIG[1]) in 1000 Teilen:

Wasser	Feste Stoffe	Kasein	Albumin	Fett	Zucker	Salze
871,7	128,3	30,2	5,3	36,9	48,8	7,1
		35,5				

Die Menge der Mineralstoffe in 1000 Teilen Kuhmilch war in SÖLDNERS Analysen folgende: K_2O 1,72; Na_2O 0,51; CaO 1,98; MgO 0,20; P_2O_5 1,82 (nach Korrektion für das Pseudonuklein); Cl 0,98 g. BUNGE[2]) fand 0,0035 g Fe_2O_3. Nach SÖLDNER finden sich K, Na und Cl in derselben Menge in der ganzen Milch wie in dem Milchserum. Von der Gesamtphosphorsäure sind 36—56 p. c. und von dem Kalk 53—72 p. c. nicht einfach in der Flüssigkeit gelöst. Ein Teil dieses Kalkes ist an Kasein gebunden; der Rest findet sich an Phosphorsäure gebunden als ein Gemenge von Di- und Trikalziumphosphat, welches von dem Kasein gelöst oder suspendiert gehalten wird. In dem Milchserum überwiegen die Basen über die Mineralsäuren. Der Überschuss der ersteren ist an organische Säuren, welche einer Menge von 2,5 p. m. Zitronensäure entsprechen (SÖLDNER), gebunden. Menge der Mineralstoffe.

Die Gase der Mich bestehen hauptsächlich aus CO_2 nebst ein wenig N und Spuren von O. PFLÜGER[3]) fand 10 Vol. p. c. CO_2 und 0,6 Vol. p. c. N, bei 0° C und 760 mm Hg-druck berechnet. Die Milchgase.

Die Schwankungen der Zusammensetzung rühren von mehreren Umständen her.

Das **Kolostrum** oder die Milch, welche vor dem Kalben und in den nächsten Tagen nach demselben abgesondert wird, ist gelblich, bisweilen alkalisch aber oft auch sauer, von höherem spez. Gewicht, 1,046—1,080, und einem grösseren Gehalte an festen Stoffen als gewöhnliche Milch. Ausser Fettkügelchen enthält das Kolostrum als wesentlichste Formelemente zahlreiche Kolostrumkörperchen — kernhaltige, granulierte Zellen von 0,05—0,025 mm Durchmesser mit zahlreichen Fettkörnchen und Fettkügelchen. Das Fett des Kolostrums hat einen etwas höheren Schmelzpunkt und ist ärmer an flüchtigen Fettsäuren als Kolostrum.

[1]) Chemie der menschl. Nahrungs- und Genussmittel, 3. Aufl.

[2]) Zeitschr. f. Biol. **10.**

[3]) PFLÜGERS Arch. **2.**

das Fett der gewöhnlichen Milch (Nilson)[1]). Die Jodzahl des Kolostralfettes ist höher als als die des Milchfettes. Der Gehalt an Cholesterin und Lezithin ist regelmässig grösser. Der augenfälligste Unterschied von gewöhnlicher Milch liegt jedoch darin, dass das Kolostrum wegen seines absolut und relativ grösseren Gehaltes an Globulin und Albumin beim Erhitzen zum Sieden gerinnt[2]).

Kolostrum.

Die Zusammensetzung des Kolostrums ist sehr schwankend. Als Mittel gibt König folgende Zahlen für 1000 Teile an:

Wasser	Feste Stoffe	Kasein	Albumin u. Globulin	Fett	Zucker	Salze
746,7	253,3	40,4	136,0	35,9	26,7	15,6

Die Frage von dem Einfluss der Nahrung auf die Zusammensetzung der Milch soll im Zusammenhange mit der Frage von dem Chemismus der Milchsekretion abgehandelt werden.

Im nächsten Anschluss an die Zusammensetzung der Milch werden Mittelzahlen für abgerahmte Milch und einige andere Milchpräparate hier angeführt.

	Wasser	Eiweiss	Fett	Zucker	Milchsäure	Salze
Abgerahmte Milch . .	906,6	31,1	7,4	47,5	—	7,4
Rahm	655,1	36,1	267,5	35,2	—	6,1
Buttermilch	902,7	40,6	9,3	37,3	3,4	6,7
Molken	932,4	8,5	2,3	47,0	3,3	6,5

Kumys und Kefir.

Kumys und Kefir erhält man, wie oben erwähnt, durch Alkohol- und Milchsäuregärung des Milchzuckers, im ersteren Falle aus Stutenmilch, im letzteren aus Kuhmilch. Es werden dabei reichliche Mengen Kohlensäure gebildet, und die Eiweisskörper der Milch sollen dabei angeblich teilweise in Albumosen und Peptone übergehen, wodurch die Verdaulichkeit erhöht werden soll. Der Gehalt an Milchsäure in diesen Präparaten kann etwa 10—20 p. m. betragen. Der Gehalt an Alkohol schwankt recht bedeutend, von 10—35 p. m.

Milch anderer Tierarten. Die Ziegenmilch hat eine mehr gelbliche Farbe und einen anderen, mehr spezifischen Geruch als die Kuhmilch. Die mit Säure oder Lab erhaltenen Gerinnsel sollen fester oder härter als die der Kuhmilch sein. Die Schafmilch steht der Ziegenmilch nahe, hat aber ein höheres spez. Gewicht und einen grösseren Gehalt an festen Stoffen.

Ziegenmilch und Schafmilch.

Die Stutenmilch reagiert alkalisch und enthält angeblich ein Kasein, welches von Säure nicht in Klümpchen oder festeren Massen, sondern wie das Kasein der Frauenmilch als feine Flöckchen gefällt werden soll. Von Lab soll dieses Kasein nur unvollständig koaguliert werden und es ähnelt übrigens auch in anderer Hinsicht sehr dem Kasein der Menschenmilch. Nach Biel[3]) ist allerdings das Kasein der Kuh- und der Stutenmilch dasselbe, und das in gewisser Hinsicht verschiedene Verhalten der zwei Milchsorten soll nur durch einen verschiedenen Salzgehalt und eine verschiedene Relation zwischen Kasein und Albumin bedingt sein. Dies stimmt jedoch weder mit den oben (S. 613) angeführten Analysenzahlen von Tangl und Csókás noch mit den Untersuchungen von Zaitscheck und v. Szontagh, nach welchen das Kasein der Stutenmilch ebenso wie dasjenige der Menschen- und Eselinnenmilch von Pepsinsalzsäure ohne Rückstand verdaut wird. Die Eselinnenmilch soll älteren Angaben zufolge der Menschenmilch ähnlich sein; nach Schlossmann ist sie indessen bedeutend ärmer an Fett. Zu ähnlichen Resultaten führten auch die Untersuchungen von Ellenberger, der ebenfalls sonst eine grosse Ähnlichkeit zwischen Eselin- und Frauenmilch fand. Der mittlere Gehalt an Eiweiss war 15 p. m. mit 5,3 p. m. Albumin und 9,4 p. m. Kasein. Letzteres soll, wie dasjenige der Frauenmilch, bei der Pepsinverdauung kein Pseudonuklein geben, was mit den obengenannten Untersuchungen von Zaitschek gut stimmt. Der Gehalt an Nukleon war etwa derselbe wie in der Frauenmilch. Der Gehalt an Fett war 15 und derjenige an Zucker 50 bis 60 p. m. Die Renntiermilch zeichnet sich nach Werenskiold[4]) durch einen grossen Gehalt an Fett, 144,6 bis 197,3 p. m., und an Kasein, 80,6—86,9 p. m. aus.

Stuten- und Eselinnenmilch.

[1]) Vergl. Malys Jahresb. **21**.

[2]) Vergl. Sebelien, Malys Jahresb. **18** u. Tiemann, Zeitschr. f. physiol. Chem. **25**. Vergl. ferner G. Simon ebenda **33**; Winterstein u. Strickler ebenda **47**.

[3]) Studien über die Eiweissstoffe des Kumys und Kefirs, St. Petersburg 1886 (Ricker).

[4]) Zaitschek l. c.; Schlossmann, Zeitschr. f. physiol. Chem. **22**; Ellenberger, Arch. f. (Anat. u.) Physiol. 1899 u. 1902; Werenskiold, Malys Jahresb. **25**.

Die Milch der Fleischfresser, der Hündinnen und Katzen, soll sauer reagieren und sehr reich an festen Stoffen sein. Die Zusammensetzung der Milch dieser Tiere schwankt jedoch mit der Zusammensetzung der Nahrung sehr. Milch der Fleischfresser.

Um die Zusammensetzung der Milch einiger Tiere näher zu beleuchten, werden hier einige, zum Teil den Zusammenstellungen KÖNIGS entlehnte Zahlen mitgeteilt. Da die Milch jeder Tierart eine wechselnde Zusammensetzung haben kann und da verschiedene Autoren abweichende Zahlen erhalten haben, sind indessen diese Zahlen mehr als Beispiele wie als allgemeingültige Ausdrücke für die Zusammensetzung der verschiedenen Milchsorten zu betrachten[1]).

Zusammensetzung der Milch verschiedener Tierarten.

Milch von	Wasser	Feste Stoffe	Eiweiss	Fett	Zucker	Salze
Hund . . .	754,4	245,6	99,1	95,7	31,9	7,3
Katze . . .	816,3	183,7	90,8	33,3	49,1	5,8
Ziege . . .	869,1	130,9	36,9	40,9	44,5	8,6
Schaf . . .	835,0	165,0	57,4	61,4	39,6	6,6
Kuh	871,7	128,3	35,5	36,9	48,8	7,1
Pferd . . .	900,6	99,4	18,9	10,9	66,5	3,1
Esel . . .	900,0	100,0	21,0	13,0	63,0	3,0
Schwein . .	823,7	167,3	60,9	64,4	40,4	10,6
Elefant . . .	678,5	321,5	30,9	195,7	88,5	6,5
Delphin . .	486,7	513,3		437,6		4,6
Walfisch[2]) . .	698,0	302,0	94,3	194,0	Spuren	9,9

Menschenmilch.

Die Frauenmilch reagiert amphoter. Nach COURANT reagiert sie relativ stärker alkalisch als die Kuhmilch, zeigt aber dieser gegenüber einen niedrigeren absoluten Grad sowohl der Alkaleszenz wie der Azidität. COURANT fand für die Zeit zwischen dem 10. Tage und 14. Monate nach der Entbindung in der Milch ziemlich konstante Zahlen, die sowohl für die Alkaleszenz wie für die Azidität nur wenig niedriger als im Wochenbett waren. 100 ccm Milch reagierten als Mittel alkalisch wie 10,8 ccm $\frac{N}{10}$ Lauge und ebenso sauer wie 3,6 ccm $\frac{N}{10}$ Säure. Die Relation zwischen Alkaleszenz und Azidität war also in der Frauenmilch gleich 3 : 1, in der Kuhmilch dagegen gleich 2,1 : 1. Die wirkliche, elektrometrisch bestimmte Reaktion ist jedoch nach FOÀ[3]) ebenso wie die der anderen Milcharten fast ganz neutral. Reaktion.

Die Frauenmilch soll ferner eine geringere Menge von Fettkügelchen als die Kuhmilch enthalten, wogegen jene in der Frauenmilch grösser sein sollen. Das spez. Gewicht der Frauenmilch schwankt zwischen 1026 und 1036, meistens jedoch zwischen 1028 und 1034. Bei gut genährten Frauen findet man übrigens die höchsten, bei schlecht ernährten dagegen die niedrigsten Werte. Der Gefrierpunkt ist im Mittel 0,589°, nach WINTER und PARMENTIER[4]) konstant 0,55°, und die molekulare Konzentration etwa 0,318. Frauenmilch.

[1]) Ausführlicheres über die Milch verschiedener Tiere findet man bei PRÖSCHER, Zeitschr. f. physiol. Chem. **24**; ABDERHALDEN ebenda **27**; Bezüglich der Schweinemilch vergl. man ZUNTZ u. OSTERTAG, Landw. Jahresb. **37**.

[2]) A. SCHEIBE, zit. nach Bioch. Zentralbl. **7**, S. 553.

[3]) Compt. rend. soc. biol. **58**.

[4]) Vergl. MALYs Jahresb. **34**.

Das Fett der Frauenmilch ist von RUPPEL untersucht worden. Es stellt eine gelblich weisse, der Kuhbutter ähnliche Masse dar, deren spez. Gewicht bei + 15° C 0,966 betrug. Der Schmelzpunkt lag bei 34,0° und der Erstarrungspunkt bei 20,2° C. Aus dem Fette konnten folgende Fettsäuren in Substanz dargestellt werden, nämlich Buttersäure, Kapronsäure, Kaprinsäure, Myristinsäure, Palmitinsäure, Stearinsäure und Ölsäure. Das Fett der Frauenmilch ist nach RUPPEL und nach LAVES[1]) verhältnismässig arm an flüchtigen Säuren. Die nicht flüchtigen bestehen fast zur Hälfte aus Ölsäure, während unter den festen Fettsäuren die Myristin- und Palmitinsäure der Stearinsäure gegenüber vorherrschen.

Fett.

Der wesentlichste qualitative Unterschied zwischen Frauenmilch und Kuhmilch betrifft, wie es scheint, das Eiweiss oder näher bestimmt das Kasein. Eine Menge von älteren und jüngeren Forschern[2]) haben hervorgehoben, dass das Kasein der Frauenmilch andere Eigenschaften als das Kasein der Kuhmilch hat. Die wesentlichsten Unterschiede sind folgende. Das Frauenmilchkasein ist schwieriger mit Säuren oder Salzen auszufällen. Es gerinnt nicht regelmässig in der Milch nach Labzusatz, was übrigens wesentlich von dem geringen Gehalte der Milch an Kalksalzen und Kasein abhängt[3]). Es kann freilich von Magensaft gefällt werden, löst sich aber leicht vollständig in einem Überschusse davon; der durch Säure erzeugte Kaseinniederschlag löst sich leichter in überschüssiger Säure, und endlich stellen die aus Frauenmilchkasein bestehenden Gerinnsel nicht so grosse und derbe Massen wie die aus Kuhkasein dar, sondern sind mehr locker und feinflockig. Diesem letztgenannten Umstande misst man eine grosse Bedeutung bei, indem man hierdurch die allgemein angenommene leichtere Verdaulichkeit des Frauenmilchkaseins erklären will. Wie es mit dieser ungleichen Verdaulichkeit des Kuhmilch- und des Frauenmilchkaseins sich verhält, ist indessen nicht klar, denn die Ausnutzung des ersteren scheint im normalen Säuglingsdarm ebenso gut wie die des Frauenmilchkaseins zu sein (P. MÜLLER, RUBNER und HEUBNER[4]).

Frauen- und Kuhmilchkasein.

Die Frage, inwieweit die oben genannten Unterschiede von einer bestimmten Verschiedenheit der zwei Kaseine oder nur von einer ungleichen Relation zwischen Kasein und Salzen in den zwei Milchsorten, bezw. von anderen Umständen herrühren, ist übrigens noch nicht erledigt worden. Nach SZONTAGH und ZAITSCHEK und nach WROBLEWSKY soll das Kasein der Menschenmilch bei der Pepsinverdauung kein Pseudonuklein liefern und demnach kein Nukleoalbumin sein. Nach dem letztgenannten hat es auch eine andere Zusammen-

Frauen- und Kuhmilchkasein.

---

[1]) RUPPEL, Zeitschr. f. Biol. **31**; LAVES, Zeitschr. f. physiol. Chem. **19**.

[2]) Vergl. hierüber BIEDERT, Unters. über die chem. Unterschiede der Menschen- und Kuhmilch, Stuttgart 1884; LANGGAARD, VIRCHOWs Arch. **65** und MAKRIS, Studien über die Eiweisskörper der Frauen- und Kuhmilch, Inaug.-Dissert., Strassburg 1876.

[3]) Vergl. hierüber unter anderen: B. BIENENFELD, Bioch. Zeitschr. **7** und FULD u. WOHLGEMUTH ebenda **8**.

[4]) MÜLLER, Zeitschr. f. Biol. **39**; RUBNER u. HEUBNER ebenda **37**.

setzung, nämlich: **C** 52,24; **H** 7,32; **N** 14,97; **P** 0,68; S. 1,117 p. c. Wesentlich niedrigere Werte für **N, S** und namentlich **P,** nämlich bezw. 14,34, 0,85 und 0,27 p. c. haben LANGSTEIN und BERGELL erhalten. Nach KOBRAK[1]) liefert das Frauenmilchkasein etwas Pseudonuklein, und durch wiederholtes Auflösen in Alkali und Ausfällen mit einer Säure wird es dem Kuhmilchkasein mehr und mehr ähnlich. Er findet es deshalb wahrscheinlich, dass Frauenmilchkasein eine Verbindung zwischen einem Nukleoalbumin und einem basischen Eiweissstoffe ist. Kasein.

Neben dem Kasein enthält die Frauenmilch auch Laktalbumin und eine andere, sehr schwefelreiche (4,7 p. c.) und verhältnismässig kohlenstoffarme Proteinsubstanz, welche WRÓBLEWSKY Opalisin nennt. Die Angaben über das Vorkommen von Albumosen oder Peptonen sind hier wie in so vielen anderen Fällen streitig; ein sicherer Nachweis von solchen in der frischen Milch ist indessen noch nicht geliefert worden.

Infolge der Eigenschaften und geringen Menge des Kaseins in der Frauenmilch ist seine Ausfällung mit Säure und seine Darstellung oft recht schwer, gelingt jedoch gewöhnlich leicht nach der Dialyse. Zu seiner Darstellung ist auch eine Menge von Methoden vorgeschlagen worden. In neuerer Zeit haben FULD und WOHLGEMUTH ein vorgängiges Gefrieren der Milch empfohlen, wodurch das Kaseinkorn gewissermassen eine Vergröberung, welche die Ausfällung erleichtert, erfahren soll. ENGEL[2]) empfiehlt die Verdünnung mit Wasser auf das fünffache und Zusatz von 60—80 ccm $\frac{N}{10}$ Essigsäure (auf je 100 ccm Milch). Die Mischung wird erst 2—3 Stunden abgekühlt und dann, nach Umschütteln, bei 40° im Wasserbade einige Minuten erwärmt. Darstellung.

Die quantitative Zusammensetzung der Frauenmilch ist, selbst wenn man von denjenigen Differenzen absieht, welche von der Unvollkommenheit der angewendeten analytischen Methode herrühren, recht schwankend. Durch zahlreiche Analysen, von denen einige, wie die von PFEIFFER, ADRIANCE, CAMERER und SÖLDNER[3]), an einer grossen Anzahl von Milchproben angestellt wurden, ist es indessen sicher festgestellt worden, dass die Frauenmilch wesentlich ärmer an Eiweiss aber reicher an Zucker als die Kuhmilch ist. Die Menge des Eiweisses schwankt gewöhnlich zwischen 10—20 p. m., beträgt oft nur 15—17 p. m. oder darunter, ist aber von der Dauer der Laktation abhängig (s. unten). Die Menge des Fettes schwankt ebenfalls bedeutend, beträgt aber gewöhnlichenfalls 30—40 p. m. Der Gehalt an Zucker dürfte kaum unter 50 p. m. herabgehen, kann aber bis gegen 80 p. m. betragen. Als Mittel dürfte er zu etwa 60 p. m. Zusammensetzung der Frauenmilch.

[1]) SZONTAGH, MALYs Jahresb. **22**; ZAITSCHEK l. c.; WRÓBLEWSKY, Beitr. zur Kenntn. des Frauenkaseins, Inaug.-Diss. Bern 1894 und „Ein neuer eiweissartiger Bestandteil der Milch", Anzeiger der Akad. d. Wiss. in Krakau 1898; KOBRAK, PFLÜGERs Arch. **80**; LANGSTEIN u. BERGELL, zit. nach Bioch. Zentralbl. **8**, S. 323.

[2]) FULD u. WOHLGEMUTH, Bioch. Zeitschr. **5**; ENGEL ebenda **14**;

[3]) PFEIFFER, Jahrb. f. Kinderheilk. **20**, auch MALYs Jahresb. **13**; V. ADRIANCE and J. ADRIANCE, a chem. report etc., Arch. of Pediatr. 1897, New-York; CAMERER u. SÖLDNER, Zeitschr. f. Biol. **33** u. **36**. Hinsichtlich der Zusammensetzung der Frauenmilch vergleiche man ferner: BIEL, MALYs Jahresb. **4**; CHRISTENN ebenda **7**; MENDES DE LEON ebenda **12**; GERBER, Bull. soc. chim. **23**; TOLMATSCHEFF, HOPPE-SEYLERs med. chem. Unters., Hft. 2.

Frauenmilch.

angeschlagen werden können, wobei indessen zu beachten ist, dass auch die Milchzuckermenge von der Laktation abhängig ist, indem sie mit der Dauer derselben ansteigt. Die Menge der Mineralstoffe schwankt zwischen 2 und 4 p. m.

Als wesentlichste Unterschiede zwischen Frauenmilch und Kuhmilch sind in quantitativer Hinsicht folgende hervorzuheben. Die Menge des Kaseins ist nicht nur absolut sondern auch relativ — im Verhältnis zu der Menge des Albumins — kleiner in der Frauenmilch als in der Kuhmilch, wogegen letztere ärmer an Milchzucker ist. Die Frauenmilch ist reicher an Lezithin, wenigstens im Verhältnis zu dem Eiweissgehalte. Burow fand in der Kuhmilch 0,49—0,58 und in der Frauenmilch 0,58 p. m. Lezithin, was, in Proz. der Eiweissmenge berechnet, in jener Milch 1,40 und in dieser 3,05 p. c. entspricht. Nerking und Haensel fanden als Mittelwerte für das Lezithin in Kuhmilch 0,63 und in Frauenmilch 0,50 p. m. Nach Koch enthalten Frauen- und Kuhmilch sowohl Lezithin wie Kephalin. Die Gesamtmenge der beiden Stoffe war in der Frauenmilch 0,78 und in der Kuhmilch 0,72—0,86 p. m. Der Gehalt an Nukleon soll grösser in der Frauenmilch sein. Nach Wittmaack enthält die Kuhmilch 0,566 p. m., die Frauenmilch dagegen 1,24 p. m. Nukleon, und nach Valenti soll die Menge Nukleon in der Frauenmilch sogar noch grösser sein. Nach Siegfried beträgt in der Kuhmilch der Nukleonphosphor 6,0 p. c., in der Frauenmilch 41,5 p. c. des Gesamtphosphors, und übrigens soll in der Frauenmilch fast nur organisch gebundener Phosphor vorhanden sein. Dies stimmt jedoch nicht mit dem Befunde von Sikes, nach welchem im Mittel rund nur 42 p. c. der gesamten P_2O_5 als organisch gebunden vorkommen sollen. Infolge ihres grossen Gehaltes an Kasein (und Kalziumphosphat) ist die Kuhmilch immer viel reicher an Phosphor als die Frauenmilch. Die Relation $P_2O_5 : N$ ist nach Schlossmann[1]) in der Frauenmilch $= 1 : 5{,}4$ und in der Kuhmilch $= 1 : 2{,}7$. Die Frauenmilch ist ärmer an Mineralstoffen, namentlich Kalk, und sie enthält nur $\frac{1}{6}$ von der entsprechenden Menge dieses Stoffes in der Kuhmilch. Die Mineralstoffe der Frauenmilch werden jedoch vom Säuglingsorganismus besser ausgenutzt als die der Kuhmilch. Als weiterer, wenn auch nicht wesentlicher Unterschied ist ferner hervorzuheben, dass die Frauenmilch auch ärmer an Zitronensäure sein soll (Scheibe)[2]).

Unterschiede zwischen Frauenmilch und Kuhmilch.

Ein anderer Unterschied zwischen Frauenmilch und anderen Milchsorten, die, wie es scheint, mit der quantitativen Zusammensetzung, namentlich der Relation zwischen Milchzuckes, Zitronensäure, Kalk und Eisen zusammenhängt (Sieber)[3]), ist die Umikoffsche Reaktior, Diese besteht darin, dass wenn man 5 ccm Frauenmilch nach Zusatz von 2,5 ccm Ammonian (von 10 p. c.) 15—20 Minuten auf 60° C erhitzt, das Gemenge violettrot wird. Kuhmilck gibt hierbei höchstens eine gelblich braune Farbe.

Umikoffs Reaktion.

---

[1]) Burow, Zeitschr. f. physiol. Chem. **30**; Koch ebenda **47**; Wittmaack ebenda **22**; Siegfried ebenda **22**; Nerking u. E. Haensel, Bioch. Zeitschr. **13**; Valenti, Bioch. Zentralbl. **4**; Schlossmann, Arch. f. Kinderheilk. **40**; A. W. Sikes, Journ. of Physiol. **34**.

[2]) Malys Jahresb. **21**.

[3]) Zeitschr. f. physiol. Chem. **30**.

Nach Rubner soll die Frauenmilch gegen 3 p. m. Seifen enthalten, was indessen Camerer und Söldner nicht haben bestätigen können. Nach ihnen enthält die Frauenmilch keine Seifen oder nur äusserst kleine Mengen davon. Die Menge des Harnstoffstickstoffes in der Frauenmilch beträgt nach ihnen 0,11—0,12 p. m., während sie nach Schöndorff[1]) etwa doppelt so gross, nämlich 0,23 p. m. ist. Seifen und Harnstoff.

Über die Menge der Mineralstoffe in der Frauenmilch liegen Analysen namentlich von Bunge (Analysen *A* und *B*) und von Söldner und Camerer (Analyse *C*) vor[2]). Bunge analysierte die Milch derselben Frau, teils 14 Tage nach der Entbindung nach einer 4 tägigen Periode von sehr kochsalzarmer Nahrung (*A*), teils 3 Tage später nach einem täglichen Zusatze von 30 g NaCl zu der Nahrung (*B*). Die Zahlen sind auf 1000 gm Milch berechnet.

Die Mineralstoffe der Frauenmilch.

	A	B	C
K_2O . . .	0,780	0,703	0,884
Na_2O . . .	0,232	0,257	0,357
CaO . . .	0,328	0,343	0,378
MgO . . .	0,064	0,065	0,053
Fe_2O_3 . . .	0,004	0,006	0,002
P_2O_5 . . .	0,473	0,469	0,310
Cl	0,438	0,445	0,591

Das Verhältnis der zwei Stoffe, des Kaliums und des Natriums, zueinander kann nach den Bestimmungen Bunges recht bedeutend schwanken (1,3 bis 4,4 Äqv Kali auf je 1 Äqv Natron). Durch Zusatz von Kochsalz zu der Nahrung steigt der Gehalt der Milch an Natrium und Chlor, während ihr Gehalt an Kalium abnimmt. De Lange fand im Anfange der Laktation mehr Na als K in der Milch. Jolles und Friedjung fanden in der Frauenmilch durchschnittlich 5,9 mgm Eisen im Liter, Camerer und Söldner[3]) etwa dieselbe Menge — nämlich 10—20 mgm $F_2O_3 = 3{,}5$—7 mgm Eisen in 1000 gm Frauenmilch.

Die Gase der Frauenmilch sind von E. Külz[4]) untersucht worden. Er fand in 100 ccm Milch 1,07—1,44 ccm Sauerstoff, 2,35—2,87 ccm Kohlensäure und 3,37—3,81 ccm Stickstoff. Gase.

Inwieweit die Kuhmilch durch Verdünnung mit Wasser und passende Zusätze geeignet gemacht werden kann, die Frauenmilch als Nahrung für den Säugling zu ersetzen, ist nicht sicher zu entscheiden, bevor die Verschiedenheiten des Eiweisses dieser zwei Milchsorten eingehender studiert worden sind.

Das **Kolostrum** hat ein höheres spez. Gewicht, 1,040—1,060, einen grösseren Reichtum an koagulablem Eiweiss und eine mehr gelbliche Farbe als gewöhnliche Frauenmilch. Schon einige Tage nach der Entbindung wird jedoch die Farbe mehr weiss und der Albumingehalt kleiner, und ebenso nimmt die Anzahl der Kolostrumkörperchen ab. Kolostrum.

---

[1]) Rubner, Zeitschr. f. Biol. **36**; Camerer u. Söldner ebenda **39**; Schöndorff, Pflügers Arch. **81**.

[2]) Bunge, Zeitschr. f. Biol. **10**; Camerer u. Söldner ebenda **39** u. **44**.

[3]) De Lange, Malys Jahresb. **27**; Jolles u. Friedjung, Arch. f. exp. Path. u. Pharm. **46**; Camerer (u. Söldner), Zeitschr. f. Biol. **46**.

[4]) Zeitschr. f. Biol. **32**.

Über die Veränderungen in der Zusammensetzung der Milch nach der Entbindung liegen, ausser den älteren Analysen von Clemm[1]), neuere Untersuchungen von Pfeiffer, V. und J. Adriance, Camerer und Söldner vor. Aus diesen Untersuchungen geht als einstimmiges Resultat hervor, dass der Eiweissgehalt, welcher in den zwei ersten Tagen mehr, zuweilen wesentlich mehr als 30 p. m. betragen kann, zuerst ziemlich rasch und dann mit der Dauer der Laktation mehr allmählich abnimmt, so dass er in der dritten Woche meistens etwa 10—18 p. m. beträgt. Wie die Proteinstoffe nehmen auch die Mineralbestandteile allmählich ab. Die Menge des Fettes zeigt keine regelmässigen und konstanten Schwankungen während der Laktation, wogegen der Milchzucker, namentlich nach den Beobachtungen von V. und J. Adriance (120 Analysen), während der ersten Tage ziemlich rasch und dann nur sehr langsam bis zum Ende der Laktation ansteigt. Auch die Analysen von Pfeiffer, Camerer und Söldner lassen ein Ansteigen der Milchzuckermenge erkennen.

Zusammensetzung und Laktation.

Die beiden Brüste derselben Frau können, wie Sourdat und später auch Brunner[2]) gezeigt haben, eine etwas verschiedene Milch liefern. Ebenso können verschiedene Milchportionen derselben Melkung eine abweichende Zusammensetzung haben. Die zuerst austretende Portion wird regelmässig ärmer an Fett gefunden.

Nach l'Héritier, Vernois und Becquerel soll die Milch der Blondinen weniger Kasein als die der Brünetten enthalten, ein Unterschied, den Tolmatscheff[3]) indessen nicht hat konstatieren können. Frauen von zarterem Bau sollen eine an festen Stoffen, besonders an Kasein reichere Milch als Frauen kräftigerer Konstitution liefern (V. u. B.).

Einwirkung verschiedener Umstände auf die Zusammensetzung der Frauenmilch.

Das Alter der Frau soll nach V. und B. derart auf die Zusammensetzung der Milch einwirken, dass man bei Frauen von 15—20 Jahren den grössten Eiweiss- und Fettgehalt und den kleinsten Zuckergehalt findet. Der kleinste Eiweiss- und der grösste Zuckergehalt sollen in dem Alter von 20 oder von 25—30 Jahren vorkommen. Nach V. und B. soll die Milch von Erstgebärenden wasserreicher — mit einer gleichförmigen Verminderung des Kasein-, des Zucker- und Fettgehaltes — als die von Mehrgebärenden sein.

Die Einwirkung der Menstruation soll nach V. und B. in einer geringen Verminderung des Milchzuckers und einer unbedeutenden Vermehrung des Fettes und des Kaseins bestehen.

Hexenmilch nennt man das Sekret der Brustdrüsen bei Neugeborenen beider Geschlechter unmittelbar nach der Geburt. Dieses Sekret hat in qualitativer Hinsicht dieselbe Beschaffenheit wie die Milch, kann aber in quantitativer Hinsicht bedeutende Abweichungen und Schwankungen zeigen. Von Schlossberger und Hauff, Gubler und Quevenne und v. Genser[4]) ausgeführte Analysen der Hexenmilch von Kindern haben für dieselbe einen Gehalt von 10,5—28 p. m. Eiweiss, 8,2—14,6 p. m. Fett und 9—60 p. m. Zucker ergeben.

Hexenmilch.

Da die Milch während einer bestimmten Periode des Lebens ein für Menschen und Säugetiere ausreichendes Nahrungsmittel ist, so muss sie auch sämtliche für das Leben notwendige Nährstoffe enthalten. Dementsprechend findet man auch in der Milch Repräsentanten der drei Hauptgruppen organischer Nährsubstanz, Eiweiss, Kohlehydrate und Fette, welche zwei letztere hier wie sonst einander gegenseitig zum Teil vertreten können. Ausserdem dürfte zweifelsohne alle Milch Lezithin und Nukleon enthalten. Auch die Mineralstoffe

[1]) Vergl. Hoppe-Seyler, Physiol. Chem., S. 734.

[2]) Sourdat, Compt. Rend. **71**; Brunner, Pflügers Arch. **7**.

[3]) l'Héritier zit. nach Hoppe-Seyler, Physiol. Chem., S. 738; Vernois und Becquerel, Du lait chez la femme dans l'état de santé etc., Paris 1853; Tolmatscheff l. c., S. 272.

[4]) Schlossberger u. Hauff, Annal. d. Chem. u. Pharm. **96**; Gubler u. Quevenne, zit. nach Hoppe-Seyler, Physiol. Chem., S. 723; v. Genser ebenda.

müssen in ihr in einem passenden Mengenverhältnis vorkommen, und von diesem Gesichtspunkte aus ist es von Interesse, dass, wie BUNGE nachgewiesen hat, die Milch der Hündin die Mineralstoffe in ziemlich demselben relativen Verhältnis enthält, in welchem sie in dem Körper des säugenden jungen Tieres vorkommen. Es kommen nach BUNGE[1]) auf 1000 Gewichtsteile Asche in dem neugeborenen Hunde (A) und in der Hundemilch (B)

Die Mineralbestandteile der Milch und des Gesamtorganismus des Säuglings.

	A	B
K_2O	114,2	149,8
Na_2O	106,4	88,0
CaO	295,2	272,4
MgO	18,2	15,4
Fe_2O_3	7,2	1,2
P_2O_5	394,2	342,2
Cl	83,5	169,0

Dass die Milchasche etwas kalireicher und natronärmer als die Asche des neugeborenen Tieres ist, findet nach BUNGE eine teleologische Erklärung darin, dass in dem wachsenden Tiere die kalireiche Muskulatur relativ zunimmt und die natronreichen Knorpel dagegen relativ abnehmen. Das unerwartete Verhalten, dass der Gehalt an Eisen in der Milchasche sechsmal geringer als in der Asche des Säuglings ist, erklärt BUNGE durch die von ihm und ZALESKY gefundene Tatsache, dass der Eisengehalt des Gesamtorganismus und der Organe bei der Geburt am höchsten ist. Der Säugling hat also einen Eisenvorrat für das Wachstum der Organe schon bei der Geburt mit auf den Lebensweg erhalten.

Milchasche.

Die Untersuchungen von HUGOUNENQ, DE LANGE, CAMERER und SÖLDNER[2]) haben indessen gezeigt, dass beim Menschen die Verhältnisse anders als beim Hunde liegen, indem die Asche des Kindes eine wesentlich andere Zusammensetzung als die der Milch hat. Als Beispiele mögen folgende Analysen (von CAMERER und SÖLDNER) von der Asche, A des Säuglings und B der Milch, dienen. Die Zahlen beziehen sich auf 1000 Teile Asche.

	A	B
K_2O	78	314
Na_2O	91	119
CaO	361	164
MgO	9	26
Fe_2O_3	8	6
P_2O_5	389	135
Cl	77	200

Asche der Milch und des Säuglings.

Es kann auch nicht von einer übereinstimmenden Zusammensetzung der Asche des Säuglings und der entsprechenden Milch als von einem allgemeinen Gesetz die Rede sein. Dagegen besteht nach BUNGE[3]) ein Gesetz der Art, dass die Säuglinge der verschiedenen Säugetiere zwar alle nahezu die gleiche Aschenzusammensetzung haben, dass aber die Milchasche um so mehr von der Säug-

[1]) Zeitschr. f. physiol. Chem. **13**, S. 399.

[2]) HUGOUNENQ, Compt. Rend. **128**; DE LANGE, Zeitschr. f. Biol. **40**; CAMERER u. SÖLDNER ebenda **39**, **40** u. **44**.

[3]) BUNGE, Die zunehmende Unfähigkeit der Frauen ihre Kinder zu stillen, München 1900, zit. nach CAMERER, Zeitschr. f. Biol. **40**.

lingsasche abweicht, je langsamer der Säugling wächst, indem sie nämlich hierbei immer reicher an Chloralkalien und relativ ärmer an Phosphaten und Kalksalzen wird. Die Aschenbestandteile der Milch haben nach ihm eine doppelte Aufgabe zu erfüllen, nämlich teils den Aufbau der Gewebe und teils die Bereitung der Exkrete, vor allem des Harnes. Je schneller der Säugling wächst, um so mehr muss die erste, je langsamer desto mehr die zweite hervortreten.

Gesetzmässigkeit zwischen Milchasche und Wachstum.

Die Menge der Mineralstoffe in der Milch und namentlich die Menge des Kalkes und der Phosphorsäure steht in der Tat, wie Bunge und Pröscher und Pagès des näheren gezeigt haben, in naher Beziehung zu der Schnelligkeit des Wachstums, indem nämlich die Menge dieser Mineralbestandteile in der Milch der rasch sich entwickelnden und wachsenden Tiere grösser als bei langsam wachsenden Tierarten ist. Ein ähnlicher Zusammenhang besteht auch, wie aus den Untersuchungen von Pröscher und namentlich von Abderhalden[1]) hervorgeht, zwischen dem Eiweissgehalte der Milch und der Wachstumsgeschwindigkeit des Säuglings. Der Eiweissgehalt ist nämlich grösser in der Milch der rascher sich entwickelnden Tiere.

Die Milch und das Wachstum.

Der Einfluss der Nahrung auf die Zusammensetzung der Milch ist aus mehreren Gesichtspunkten von Interesse und er ist auch Gegenstand vieler Untersuchungen gewesen. Aus diesen Untersuchungen ergibt sich, dass beim Menschen wie bei Tieren unzureichende Nahrung die Menge der Milch und den Gehalt derselben an festen Stoffen herabsetzt, während reichliche Nahrung beide vermehrt. Nach den Beobachtungen von Decaisne[2]) an stillenden Frauen während der Belagerung von Paris 1871 nimmt bei unzureichender Nahrung die Menge des Kaseins, des Fettes, des Zuckers und der Salze, vor allem aber die des Fettes ab, während der Gehalt an Laktalbumin meistens etwas vermehrt gefunden wurde. Reichlicher Eiweissgehalt der Nahrung vermehrt die Menge der Milch, ihren Gehalt an festen Stoffen und nach den meisten Angaben auch den Fettgehalt. Die Menge des Zuckers in der Frauenmilch fanden einige Forscher nach eiweissreicher Nahrung vermehrt, andere dagegen vermindert. Reichlicher Fettgehalt der Nahrung kann, wie die Fütterungsversuche von Soxhlet und vielen anderen[3]) gezeigt haben, den Fettgehalt der Milch wesentlich vermehren, wenn das Fett in aufnahmsfähiger, leicht verdaulicher Form verabreicht wird. Die Gegenwart von grösseren Mengen Kohlehydraten in der Nahrung scheint keine konstante, direkte Einwirkung auf die Menge der Milchbestandteile auszuüben[4]). Aus den Fütterungsversuchen mit verschiedener

Einfluss der Nahrung auf Menge und Zusammensetzung der Milch.

[1]) Pröscher, Zeitschr. f. physiol. Chem. **24**; Abderhalden ebenda **27**; Pagès, Arch. de Physiol. (5) **7**, S. 591.

[2]) Zit. nach Hoppe-Seyler l. c., S. 739.

[3]) Vergl. Malys Jahresb. **26**. Weitere Literaturangaben findet man auch bei Basch, Ergebn. der Physiol. **2**, Abt. 1.

[4]) Literaturangaben über die Einwirkung verschiedener Nahrung auf die Frauenmilch findet man bei Zalesky: Über die Einwirkung der Nahrung auf die Zusammensetzung und Nahrhaftigkeit der Frauenmilch, Berl. klin. Wochenschr. 1888, Nr. 4 u. 5, wo man auch

Nahrung kann man übrigens wesentlich den Schluss ziehen, dass die Beschaffenheit des Futters von verhältnismässig geringer Einwirkung ist, während die Rasse und andere Verhältnisse eine wichtige Rolle spielen. Wasserreiche Nahrung gibt eine wasserreiche, weniger wertvolle Milch. In der Milch von Kühen, welche mit Schlempe gefüttert worden, fand COMAILLE[1]) 906,5 p. m. Wasser, 26,4 p. m. Kasein, 4,3 p. m. Albumin, 18,2 p. m. Fett und 33,8 p. m. Zucker. Solche Milch hat bisweilen, aber nicht immer, einen besonderen scharfen Nebengeschmack[2]). Milch und Nahrung.

Chemismus der Milchabsonderung. Dass die in der Milch vorkommenden, wirklich gelösten Bestandteile nicht durch eine Filtration oder Diffusion allein in das Sekret übergehen, sondern vielmehr durch eine spezifisch sekretorische Wirksamkeit der Drüsenelemente abgesondert werden, geht schon daraus hervor, dass der Milchzucker, welcher in dem Blute nicht gefunden worden ist, allem Anscheine nach in der Drüse selbst gebildet wird. Ein weiterer Beweis liegt darin, dass das Laktalbumin nicht mit dem Serumalbumin identisch ist, und endlich darin, dass, wie BUNGE[3]) gezeigt hat, die mit der Milch abgesonderten Mineralstoffe in ihr in ganz anderen Mengenverhältnissen als in dem Bluterum sich vorfinden. Chemismus der Milchabsonderung.

Über die Entstehung und Absonderung der spezifischen Milchbestandteile ist nur wenig bekannt. Die ältere Angabe, dass das Kasein aus dem Laktalbumin durch die Einwirkung eines Enzymes entstehe, ist unrichtig und rührt zum Teil von einer Verwechselung von Alkalialbuminat und Kasein her. Besser begründet scheint die Ansicht zu sein, dass das Kasein aus dem Protoplasma der Drüsenzellen abstamme. Dass das Protaplasma der letzteren an der Sekretion in der Weise beteiligt ist, dass es selbst zu Sekretbestandteilen wird, scheint, trotz abweichender Ansichten, in Übereinstimmung mit der Ansicht von HEIDENHAIN[4]) nicht ausgeschlossen zu sein. Nach den Untersuchungen von BASCH soll das Kasein in der Milchdrüse dadurch entstehen, dass die Nukleinsäure des frei gewordenen Kernes intraalveolär mit dem transsudierten Serum zu einem Nukleoalbumin, dem Kasein, sich verbindet. Die Unhaltbarkeit dieser Annahme hat jedoch LÖBISCH gezeigt, und auch die Untersuchungen von HILDEBRANDT[5]) über das proteolytische Enzym der Milchdrüse und die Autolyse der Entstehung des Kaseins.

viele Literaturangaben über die Bedeutung der Nahrung für die Zusammensetzung anderer Milch findet. Hinsichtlich der umfangreichen Literatur über den Einfluss verschiedener Nahrung auf die Milchproduktion bei Tieren wird auf das Buch von KÖNIG: Chem. d. menschl. Nahrungs- und Genussmittel, 3. Aufl., Bd. 1, S. 298 u. f. verwiesen. Vergl. auch MALYS Jahresb. **29—37**, MORGEN, BEGER u. FINGERLING, Landw. Versuchsst. **61** und die Sammelreferate von RAUDNITZ in Monatsschr. f. Kinderheilk.

[1]) Zit. nach KÖNIG, 2, S. 235.

[2]) Vergl. BECK, MALYS Jahresb. **25**, S. 223.

[3]) Lehrb. 3. Aufl., S. 93.

[4]) HERMANN, Handb. d. Physiol. **5**, Teil 1, S. 380.

[5]) BASCH, Jahrb. f. Kinderheilk. 1898; HILDEBRANDT, HOFMEISTERS Beiträge **5**; LÖBISCH ebenda **8**.

letzteren haben keine Aufschlüsse über die Entstehungsweise des Kaseins geben können. Dass dieses durch eine Synthese in der Milchdrüse gebildet wird, ist jedoch nicht zu bezweifeln.

Dass das Milchfett durch eine Fettbildung im Protoplasma entsteht und dass die Fettkügelchen bei dem Zerfalle desselben frei werden, ist eine recht verbreitete Ansicht, welche jedoch die Möglichkeit nicht ausschliesst, dass das Fett zum Teil von der Drüse aus dem Blute aufgenommen und mit dem Sekrete eliminiert werden kann. Dass ein Übergang von Nahrungsfett in die Milch möglich ist, hat Winternitz als erster durch seine Untersuchungen wahrscheinlich gemacht, indem er nämlich den Übergang von jodiertem Fett in die Milch hat nachweisen können. Jantzen suchte allerdings zu zeigen, dass nach Verfütterung von Jodkasein das Milchfett bei Ziegen ein wenig Jod enthalten kann, was also zeigen würde, dass das jodhaltige Milchfett auch einen anderen Ursprung haben könnte. Seine Versuche sind indessen nicht beweisend, da eine Verunreinigung des verfütterten Kaseins mit jodiertem Fett nicht ausgeschlossen ist, und sie können nicht die Beweiskraft der von Winternitz und anderen, wie Caspari und Paraschtschuk[1]) ausgeführten Untersuchungen verringern. Die reichlichen Mengen Jodfett, welche in diesen Fällen mit der Milch ausgeschieden wurden, rührten nämlich zweifelsohne, wenigstens zum grossen Teil, von jodiertem Nahrungsfett her, womit jedoch nicht gesagt sein soll, dass das jodhaltige Milchfett unverändetes jodiertes Nahrungsfett war. Für einen Übergang von Nahrungsfett in die Milch sprechen auch die Untersuchungen von Spampani und Daddi, Paraschtschuk, Gogitidse u. a. über den Übergang von fremden Fetten in die Milch, wenn auch in diesem Punkte noch nicht volle Einigkeit herrscht. Nach Soxhlet soll nämlich das aufgenommene Nahrungsfett nicht direkt in die Milch übergehen, sondern an Stelle des Körperfettes zerstört werden, welch letzteres dadurch disponibel und gleichsam in die Milch geschoben wird. Henriques und Hansen konnten auch nach Verfütterung von Leinöl keine nennenswerte Menge davon in der Milch nachweisen; das Milchfett war aber nicht von normaler Beschaffenheit, sondern hatte eine höhere Jodzahl und einen höheren Schmelzpunkt, weshalb sie geneigt sind, eine Umwandlung des Nahrungsfettes in den Drüsenzellen anzunehmen. Wie das Nahrungsfett kann wohl auch das Körperfett in der Drüse zu Milchfett verarbeitet werden. Die Versuche von Gogitidse[2]) mit Seifen sprechen ferner dafür, dass die Milchdrüse die Fähigkeit hat, durch Synthese Fett aus dessen Komponenten zu bilden. Da eine Fettbildung aus Kohlehydraten im Tierkörper als sicher bewiesen angesehen wird, bleibt ferner die Möglichkeit offen, dass die Milchdrüse

Milchfett.

Ursprung des Milchfettes.

[1]) Winternitz, Zeitschr. f. physiol. Chem. **24**; Jantzen, Zentralbl. f. Physiol. **15**; Caspari, Arch. f. (Anat. u.) Physiol. 1899, Supplbd. u. Zeitschr. f. Biol. **46**, mit Winternitz ebenda **49**; Paraschtschuk, Chem. Zentralbl. 1903, I.

[2]) Spampani u. Daddi, Malys Jahresb. **26**; Henriques u. Hansen ebenda **29**; Gogitidse, Zeitschr. f. Biol. **45**, **46** u. **47**. Vergl. übrigens bezüglich der Literatur Basch, Ergebn. d. Physiol. **2**, Abt. 1.

auch Fett aus Kohlehydraten, die ihr mit dem Blute zugeführt werden, erzeugen könne. Dass wenigstens ein Teil des mit der Milch ausgeschiedenen Fettes irgendwo im Körper gebildet wird, geht in der Tat unzweifelhaft daraus hervor, dass ein Tier während längerer Zeit täglich mit der Milch eine bedeutend grössere Menge Fett als die, welche es mit der Nahrung aufnimmt, abgeben kann. Inwieweit dieses Fett in der Milchdrüse selbst direkt entsteht oder aus anderen Organen und Geweben mit dem Blute der Drüse zugeführt wird, lässt sich jedoch nicht entscheiden. Ursprung des Milchfettes.

Der Ursprung des Milchzuckers ist nicht bekannt. Müntz erinnerte daran, dass eine Menge in dem Pflanzenreiche sehr verbreiteter Stoffe — Pflanzenschleim, Gummi, Pektinstoffe — als Zersetzungsprodukt Galaktose liefern, und er glaubte deshalb, dass der Milchzucker bei den Pflanzenfressern durch eine Synthese aus Dextrose und Galaktose entstehen könne. Diese Entstehungsweise trifft aber jedenfalls für die Fleischfresser nicht zu, weil diese auch bei ausschliesslicher Fütterung mit magerem Fleisch Milchzucker produzieren können. Die Beobachtungen von Bert und Thierfelder[1]), dass in der Drüse eine Muttersubstanz des Milchzuckers, ein Saccharogen, vorkommen soll, können, da die Natur dieser Muttersubstanz noch unbekannt ist, keine weiteren Aufschlüsse über die Entstehungsweise des Milchzuckers geben. Da der Tierkörper unzweifelhaft die Fähigkeit hat, die Umwandlung einer Zuckerart in eine andere auszuführen, kann man übrigens am einfachsten den Ursprung des Milchzuckers in dem mit der Nahrung zugeführten oder im Körper gebildeten Traubenzucker suchen. Für einen solchen Ursprung sprechen gewisse Beobachtungen von Porcher, welcher bei Ziegen, deren Milchdrüsen exstirpiert worden, nach der Entbindung Glukose im Harne auftreten sah. Diese Glykosurie erklärt sich am einfachsten durch den Wegfall der laktosebildenden Wirkung der Drüse auf die zur Zeit der Entbindung reichlich produzierte Glukose; es darf aber nicht verschwiegen werden, dass Marshall und Kirkness bei ähnlichen Versuchen an Meerschweinchen keinen Übergang von Zucker in den Harn beobachteten. Für eine Zuckerbildung aus der Glukose sprechen ferner die Untersuchungen von Kaufmann und Magne[2]) an Kühen, indem sie fanden, dass während der Sekretion die Drüse Zucker aus dem Blute aufnimmt, so dass das venöse „Drüsenblut“ ärmer an Zucker als sonst wird. Ursprung des Milchzuckers.

Im nächsten Anschlusse an die Frage von den chemischen Vorgängen der Milchabsonderung steht die Frage von dem Übergange fremder Stoffe in die Milch.

Dass die Milch einen fremden, von dem Futter der Tiere herrührenden Geschmack annehmen kann, ist eine altbekannte Tatsache, welche schon an und für sich ein Zeugnis von dem Übergange fremder Stoffe in die Milch ab- Übergang fremder Stoffe.

[1]) Müntz, Compt. Rend. **102**; Bert u. Thierfelder, Fussnote 3, S. 608.

[2]) Porcher, Compt. Rend. **138** u. **141**; F. H. Marshall u. S. M. Kirkness, Bioch. Journ. **2**; M. Kaufmann u. H. Magne, Compt. Rend. **143**.

legt. Von besonderer Bedeutung sind jedoch vor allem die Angaben über den Übergang solcher schädlich wirkenden Stoffe in die Milch, die mit der Milch dem Säuglinge zugeführt werden können.

Übergang fremder Stoffe in die Milch.

Unter solchen Stoffen sind zu nennen: Opium und Morphin, welche nach grösseren Gaben in die Milch übergehen und auf das Kind einwirken sollen. Auch Alkohol soll in die Milch übergehen können, obwohl doch wahrscheinlich nicht in so grosser Menge, dass er eine direkte Wirkung auf den Säugling ausüben könne[1]). Nach Fütterung mit Schlempe glaubt man ebenfalls das Auftreten von Alkohol in der Milch beobachtet zu haben.

Unter den anorganischen Stoffen hat man Jod, Arsen, Wismut, Antimon, Zink, Blei, Quecksilber, Eisen und Borsäure in der Milch gefunden. Bei Ikterus gehen weder Gallensäuren noch Gallenfarbstoffe in die Milch über.

Unter krankhaften Verhältnissen hat man keine konstanten Veränderungen der Frauenmilch gefunden. In einzelnen Fällen hat man (Schlossberger, Joly und Filhol)[2]) zwar eine wesentlich abweichende Zusammensetzung beobachtet, aber es lassen sich hieraus keine bestimmten Schlüsse ziehen.

Die Milch in Krankheiten.

Auch die Veränderungen der Kuhmilch bei Krankheiten sind wenig studiert. Bei Tuberkulose des Euters fand Storch[3]) Tuberkelbazillen in der Milch und er fand ferner, dass die Milch im Verlaufe der Krankheit immer mehr mit einer serösen, dem Blutserum ähnlichen Flüssigkeit verdünnt wird, so dass die Drüse zuletzt statt der Milch nur Blutserum oder eine seröse Flüssigkeit liefert. Die Milch an Rinderpest erkrankter Kühe fand Husson[4]) reich an Eiweiss aber bedeutend ärmer an Fett und (in schweren Fällen) Zucker als normale Milch.

Durch die Entwickelung von Mikroorganismen kann die Milch eine blaue oder rote Farbe annehmen.

Konkremente in den Ausführungsgängen des Kuheuters hat man nicht selten beobachtet. Sie bestehen überwiegend aus Kalziumkarbonat oder aus Karbonat und Phosphat mit nur einer geringen Menge organischer Substanz.

---

[1]) Vergl. Klingemann, Virchows Arch. **126** und Rosemann, Pflügers Arch. **78**.

[2]) Schlossberger, Annal. d. Chem. u. Pharm. **96**; Joly u. Filhol, zit. nach v. Gorup-Besanez, Lehrb., 4. Aufl. S. 439.

[3]) Die fraglichen Analysen finden sich in einem Aufsatze von Bang: Om Tuberkulose i Koens Yver og om tuberkulös Mälk. Nord. med. Arkiv **16**; Storch, Malys Jahresb. **14**.

[4]) Compt. Rend. **73**.

Fünfzehntes Kapitel.

Der Harn.

Für die stickstoffhaltigen Stoffwechselprodukte wie auch für das Wasser und die gelösten Mineralstoffe ist der Harn das wichtigste Exkret des menschlichen Organismus und er muss also in vielen Fällen wichtige Aufschlüsse über den Verlauf des Stoffwechsels, seine Abweichungen in quantitativer und, beim Auftreten von fremden Stoffen im Harne, auch in qualitativer Hinsicht liefern können. Der Harn muss ferner durch die chemischen und morphologischen Bestandteile, welche er aus Nieren, Harnleitern, Blase und der Harnröhre aufnehmen kann, in mehreren Fällen uns gestatten, den Zustand dieser Organe zu beurteilen. Endlich gibt uns die Harnanalyse auch ein ansgezeichnetes Mittel in die Hände, die Frage zu entscheiden, inwieweit gewisse Heilmittel oder andere in den Organismus eingeführte fremde Substanzen resorbiert und innerhalb desselben chemisch umgewandelt worden sind. Besonders von dem letztgenannten Gesichtspunkte aus hat die Harnanalyse sehr wichtige Aufschlüsse über die Natur der chemischen Prozesse innerhalb des Organismus geliefert, und die Harnanalyse ist deshalb auch nicht nur für den Arzt ein wichtiges diagnostisches Hilfsmittel, sondern sie ist auch für den Toxikologen und den physiologischen Chemiker von der allergrössten Bedeutung. Bedeutung der Harnanalyse.

Bei dem Studium der Se- und Exkrete sucht man gern die Beziehungen zwischen dem chemischen Bau des absondernden Organes und der chemischen Zusammensetzung des von ihm abgesonderten Produktes zu erforschen. Mit Rücksicht auf die Nieren und den Harn hat die Forschung jedoch bis jetzt in dieser Hinsicht nur äusserst wenig geleistet. Ebenso fleissig wie die anatomischen Verhältnisse der Nieren studiert worden sind, ebenso wenig ist ihre chemische Zusammensetzung Gegenstand mehr eingehender chemischer Untersuchungen gewesen. In den Fällen, in welchen eine chemische Untersuchung der Nieren unternommen wurde, hat sie sich auch im allgemeinen mit dem Organe als solchem und nicht mit dessen anatomisch verschiedenartigen Teilen beschäftigt. Eine Aufzählung der bisher gefundenen chemischen Bestandteile kann also nur einen untergeordneten Wert haben. Nieren.

In den Nieren finden sich Eiweisskörper verschiedener Art. Nach HALLIBURTON enthält die Niere kein Albumin, sondern nur bei + 52° C gerinnendes Globulin und ein Nukleoproteid mit 0,37 p. c. Phosphor. Nach L. LIEBERMANN enthält die Niere Lezithalbumin, dem er eine besondere Bedeutung für die Absonderung des sauren Harnes zuschreibt, und nach LÖNNBERG einen in physikalischer Hinsicht muzinähnlichen Stoff. Dieser letztere, welcher beim Sieden mit Säure keine reduzierende Substanz gibt, gehört hauptsächlich dem Papillarteile an und ist nach LÖNNBERG ein Nukleoalbumin. Die Kortikalsubstanz ist reicher an einem anderen, nicht muzinähnlichen Nukleoalbumin (Nukleoproteid?) In welcher Beziehung das letztere zu dem Nukleoproteide HALLIBURTONS steht, ist noch nicht ermittelt worden. Chondroitinschwefelsäure kommt nach K. MÖRNER in Spuren vor. In welcher Beziehung sie zu der von MANDEL und NEUBERG[1]) in den Nieren nachgewiesenen Glukothionsäure, von ihnen Renoschwefelsäure genannt, steht, ist ebenfalls eine offene Frage. In der Renoschwefelsäure, welche allem Anscheine nach keine einheitliche Substanz ist aber jedenfalls einen Schwefelsäureester und einen der Glukuronsäure verwandten Komponenten enthält, fanden sie 2,63 p. S., 4,53 p. N. und 1,34 p. c. P. Fett ist nur in geringer Menge in den Zellen der gewundenen Harnkanälchen vorhanden. Die Phosphatide scheinen verschiedener Art zu sein. FRÄNKEL und NOGUEIRA[2]) fanden nämlich eine kephalinähnliche Substanz, ein Triamidodiphosphatid und ein Diamidomonophosphatid. Unter den Extraktivstoffen der Nieren hat man Purinbasen, ferner Harnstoff und Harnsäure (spurenweise), Glykogen, Leuzin, Inosit, Taurin und Zystin (in der Ochsenniere) gefunden. Die bisher ausgeführten quantitativen Analysen der Nieren haben nur untergeordnetes Interesse. OIDTMANN[3]) fand in der Niere einer alten Frau 810,94 p. m. Wasser, 179,16 p. m. organische und 0,99 p. m. anorganische Substanz.

Chemische Bestandteile der Niere.

Die unter pathologischen Verhältnissen, bei der Hydronephrose, sich ansammelnde Flüssigkeit ist dünnflüssig, von schwankendem, aber im allgemeinen niedrigem spez. Gewicht. Sie ist gewöhnlich strohgelb oder blasser, bisweilen fast farblos. Am häufigsten ist sie klar oder nur schwach trübe von weissen Blutkörperchen und Epithelzellen; in einzelnen Fällen ist sie aber so reich an Formelementen, dass sie dem Eiter ähnlich wird. Eiweiss kommt meistens in nur geringer Menge vor. Bisweilen fehlt es ganz; in einzelnen, selteneren Fällen aber ist seine Menge fast ebenso gross wie im Blutserum. Harnstoff kommt, wenn das Parenchym der Niere nur zum Teil atrophisch geworden ist, bisweilen in bedeutender Menge vor; bei vollständiger Atrophie kann er gänzlich fehlen.

Flüssigkeit bei Hydronephrose.

I. Physikalische Eigenschaften des Harnes.

Konsistenz, Durchsichtigkeit, Geruch und **Geschmack** des Harnes. Der Harn ist unter physiologischen Verhältnissen dünnflüssig und gibt, wenn

[1]) HALLIBURTON, Journ. of Physiol. **13**, Suppl. u. **18**; LIEBERMANN, PFLÜGERS Arch. **50** u. **54**; LÖNNBERG, vergl. MALYS Jahresb. **20**; MÖRNER, Skand. Arch. f. Physiol. **6**; MANDEL u. NEUBERG, Bioch. Zeitschr. **13**.

[2]) Bioch. Zeitschr. **16**.

[3]) Zit. nach v. GORUP-BESANEZ, Lehrb., 4. Aufl., S. 732.

er nicht zu stark mit Luft geschüttelt wird, einen ziemlich bald verschwindenden Schaum. Der Harn des Menschen und der Fleischfresser, welcher regelmässig sauer reagiert, erscheint, unmittelbar nachdem er gelassen ist, klar und durchsichtig, oft schwach fluoreszierend. Wenn er einige Zeit gestanden hat, enthält der Menschenharn ein leichtes Wölkchen (Nubecula), welches aus sogenanntem „Schleim“ besteht und meistens auch einzelne Epithelzellen, Schleimkörperchen und Uratkörnchen enthält. Bei Gegenwart von grösseren Mengen Uraten (harnsauren Salzen) kann der Harn — wegen der grösseren Schwerlöslichkeit der letzteren bei Zimmer- als bei Körpertemperatur — beim Erkalten sich trüben und einen lehmgelben, gelbgrauen, rosafarbigen oder oft ziegelroten Niederschlag (Sedimentum lateritium) absetzen. Diese Trübung verschwindet wieder bei gelindem Erwärmen. Bei neugeborenen Kindern ist der Harn in den ersten 4—5 Tagen regelmässig von Epithelien, Schleimkörperchen, Harnsäure oder harnsauren Salzen getrübt. Der Harn der Pflanzenfresser ist, wenn er, was regelmässig vorkommt, eine neutrale oder alkalische Reaktion hat, von Karbonaten der alkalischen Erden stark getrübt. Auch der Harn des Menschen kann bisweilen unter physiologischen Verhältnissen alkalisch sein. In diesem Falle ist er auch von Erdphosphaten trübe, und diese Trübung verschwindet zum Unterschiede von dem Sedimentum lateritium beim Erwärmen nicht. Der Harn hat einen durch Chlornatrium und Harnstoff bedingten salzigen und schwach bitterlichen Geschmack. Der Geruch des Harnes ist eigentümlich aromatisch; die Stoffe, welche denselben bedingen, sind aber unbekannt.

Klarheit u. Durchsichtigkeit oder Trübung des Harnes.

Die **Farbe** des Harnes ist normalerweise bei einem spez. Gewicht von 1,020 hellgelb. Sie hängt sonst von der Konzentration des Harnes ab und schwankt von blass strohgelb, bei geringem Gehalte an festen Stoffen, zu dunkel rotgelb oder rotbraun bei sehr starker Konzentration. Von der Regel, dass die Intensität der Farbe mit der Konzentration parallel läuft, kommen unter pathologischen Verhältnissen Ausnahmen vor, und eine solche Ausnahme bildet der diabetische Harn, welcher bei grossem Gehalte an festen Stoffen und hohem spez. Gewicht oft eine blassgelbe Farbe hat.

Farbe und Konzentration.

Die **Reaktion** des Harnes hängt wesentlich von der Beschaffenheit der Nahrung ab. Die Fleischfresser sondern in der Regel einen sauren, die Pflanzenfresser einen neutralen oder alkalischen Harn ab. Setzt man einen Fleischfresser auf Pflanzenkost, so kann sein Harn weniger sauer oder neutral werden, während umgekehrt der Pflanzenfresser beim Hungern, wenn er also auf Kosten seiner eigenen Fleischmasse lebt, einen sauer reagierenden Harn absondern kann.

Reaktion des Harnes.

Der Harn des gesunden Menschen hat bei gemischter Kost eine saure Reaktion, und die Summe der Säureäquivalente überwiegt also in ihm die Summe der Basenäquivalente. Dies rührt daher, dass bei der physiologischen Verbrennung innerhalb des Organismus aus neutralen Substanzen (Eiweiss u. a.) Säuren, vor allem Schwefelsäure aber auch Phosphorsäure und organische Säuren wie Hippursäure, Harnsäure, Oxalsäure, aromatische Oxysäuren, Oxyprotein-

säuren[1]) u. a. entstehen. Hieraus folgt dann weiter, dass die saure Reaktion nicht von einer Säure allein herrühren kann. An der sauren Reaktion sind die verschiedenen Säuren nach Massgabe ihrer Dissoziation beteiligt, indem nämlich nach der Ionentheorie die saure Reaktion eines Gemenges durch die Menge der darin vorhandenen Wasserstoffionen bedingt ist. Dementsprechend ist auch die Annahme, dass die saure Reaktion nur von zweifach saurem Phosphat herrührt, nicht berechtigt, wenn auch dieses Salz einen so wesentlichen Anteil an der sauren Reaktion hat, dass oft seine Menge als Mass des Säuregrades betrachtet wurde.

Reaktion des Harnes beim Menschen.

Die Beschaffenheit der Nahrung ist indessen nicht das einzige Moment, welches beim Menschen auf den Säuregrad des Harnes einwirkt. So kann z. B. nach der Aufnahme von Nahrung im Beginn der Magenverdauung, da eine grössere Menge von salzsäurehaltigem Magensaft abgesondert wird, der Harn bisweilen neutral oder sogar vorübergehend alkalisch werden[2]). Über den Zeitpunkt, wo die Maxima und Minima der sauren Reaktion auftreten, gehen die Angaben der verschiedenen Forscher leider ziemlich auseinander, was wohl auch zum Teil von verschiedener Individualität und verschiedenen Lebensverhältnissen der untersuchten Individuen herrühren dürfte. Bei ganz gesunden Personen beobachtet man nicht selten, dass in den Vormittagsstunden ein neutraler oder sogar alkalischer, von Erdphosphaten trüber Harn abgesondert wird. Die Wirkung der Muskelarbeit auf den Säuregrad des Harnes ist ebenfalls nicht ganz sicher festgestellt worden. Nach J. Hoffmann, Ringstedt, Oddi und Tarulli und Vozárik soll Muskelarbeit den Säuregrad erhöhen, nach Aducco[3]) dagegen erniedrigen. Starke Schweissabsonderung soll den Säuregrad herabsetzen (Hoffmann).

Umstände, welche den Säuregrad beeinflussen.

Beim Menschen und namentlich bei den Fleischfressern scheint der Säuregrad des Harnes nicht über eine bestimmte obere Grenze hinaus gesteigert werden zu können, selbst dann nicht, wenn Mineralsäuren oder schwerverbrennliche organische Säuren in grösserer Menge aufgenommen werden. Unter solchen Verhältnissen hatte man aber wiederholt ein ungleiches Verhalten der Fleisch- und Pflanzenfresser beobachten können. Bei den ersteren (und auch beim Menschen) fand man, dass die Säuren zwar z. Teil von den Alkalien und Erdalkalien im Körper neutralisiert werden, dass aber der Säureüberschuss von dem aus dem Eiweiss oder dessen Zersetzungsprodukten abgespaltenen Ammoniak gebunden und als Ammoniumsalz durch den Harn ausgeschieden wurde. Bei den Pflanzenfressern sollte dagegen eine derartige Bindung des Säureüberschusses an Ammoniak nicht oder wenigstens nicht in demselben Umfange[4])

Säurewirkung.

---

[1]) Vergl. St. Kozlowski, Bull. Acad. d. scienc. de Cracovie Janvier 1909, S. 37.

[2]) Wiedersprechende Angaben findet man bei Linossier, Malys Jahresb. **27**, S. 393.

[3]) Hoffmann, vergl. Malys Jahresb. **14**, S. 213; Ringstedt ebenda **20**, S. 196; Oddi u. Tarulli ebenda **24**; Aducco ebenda **17**; Vozárik, Pflügers Arch. **111**.

[4]) Vergl. Winterberg, Zeitschr. f. physiol. Chem. **25** und J. Baer, Arch. f. exp. Path. u. Pharm. **54**.

stattfinden, und dies sollte der Grund sein, warum die Pflanzenfresser bei Säurezufuhr bald zugrunde gehen. Dies galt wenigstens für das Kaninchen, während nach Baer die Fähigkeit einer derartigen vermehrten Ammoniakausscheidung auch bei Ziegen, Affen und Schweinen besteht und in dieser Hinsicht also kein bestimmter Unterschied zwischen Pflanzen- und Fleischfressern sich vorfindet. Die Unterschiede, welche man beobachtet hatte, sind indessen nach Eppinger nicht prinzipieller Art und sie können nach ihm ihren Grund in dem verschiedenen Gehalte der Nahrung an Eiweiss, welches das Ammoniak liefert, haben. Durch eiweissreiche Nahrung kann man nämlich nach ihm die Pflanzenfresser (auch Kaninchen) widerstandsfähiger gegen Säurezufuhr machen, während umgekehrt Hunde bei eiweissarmer Kost wie Kaninchen sich verhalten. Die Frage von der Wirkung von Säurezufuhr auf die Ausscheidung von fixen Alkalien durch den Harn und die Aufnahme von solchen aus den Geweben scheint indessen recht verwickelt zu sein, indem nach Staal beim Kaninchen der Gehalt des subkutanen Bindegewebes an Natrium durch mehrere Tage anhaltende Säurezufuhr nicht vermindert, sondern im Gegenteil vermehrt wird. Man darf übrigens nicht übersehen, dass, wie A. Loewy[1]) gefunden hat, die Empfindlichkeit gegen die Säurewirkung bei verschiedenen Individuen eine sehr verschiedene sein kann.

Wirkung von Säurezufuhr.

Wenn man den Säuregrad des Harnes nicht durch Säurezufuhr über eine gewisse Grenze hinaus steigern kann, so kann man ihn dagegen leicht herabsetzen, so dass die Reaktion neutral oder alkalisch wird. Dies findet nach Aufnahme von Karbonaten der fixen Alkalien oder von solchen pflanzensauren Alkalien — zitronensauren und äpfelsauren Alkalien — welche in dem Organismus leicht zu Karbonaten verbrannt werden, statt. Unter pathologischen Verhältnissen, wie bei der Resorption alkalischer Transsudate oder bei alkalischer Gärung innerhalb der Blase, kann der Harn alkalisch werden.

Alkalizufuhr.

Ein Harn, dessen alkalische Reaktion durch fixe Alkalien bedingt ist, hat in diagnostischer Hinsicht eine andere Bedeutung als ein Harn, dessen alkalische Reaktion von der Gegenwart von Ammoniumkarbonat herrührt. Im letzteren Falle handelt es sich nämlich um eine durch Mikroorganismen bewirkte Zersetzung des Harnstoffes im Harne.

Will man entscheiden, ob die alkalische Reaktion eines Harnes von Ammoniak oder fixen Alkalien herrührt, so taucht man ein rotes Lackmuspapier in den Harn ein und lässt es dann direkt an der Luft oder in gelinder Wärme eintrocknen. Rührte die alkalische Reaktion von Ammoniak her, so wird das Papier wieder rot; rührte sie dagegen von fixen Alkalien her, so bleibt es blau.

Prüfung des Harnes auf Alkali oder Ammoniak.

Bestimmung des Säuregrades. Da die Menge der als zweifach saures Salz vorhandenen Phosphorsäure nach dem oben Gesagten nicht als exaktes Mass der Azidität gelten kann, sind die früher zur Bestimmung dieses Teiles

[1]) H. Eppinger, Zeitschr. f. exp. Path. u. Ther. **3**; mit Fr. Tedesko, Bioch. Zeitschr. **16**; J. Ph. Staal, Zeitschr. f. physiol. Chem. **58**; A. Loewy, Zentralbl. f. Physiol. **20**, S. 337.

der Phosphorsäure vorgeschlagenen Methoden, abgesehen von den ihnen anhaftenden Fehlern, zur genauen Aziditätsbestimmung nicht geeignet.

Nunmehr bestimmt man wohl meistens die Azidität einfach azidimetrisch durch Titration mit $\frac{N}{10}$ Alkalilauge und Phenolphtalein als Indikator (Naegeli, Höber, Folin). Infolge der Eigenfarbe des Harnes und der Gegenwart von Ammoniumsalzen und alkalischen Erden kann aber diese Methode keine ganz genauen Werte geben. Der grösste Fehler rührt von den alkalischen Erden her, welche bei der Titration mit Lauge als Erdphosphate in wechselnder Menge und von wechselnder Zusammensetzung ausfallen. Diesen Fehler sucht man nach Folin durch Zusatz von neutralem Kaliumoxalat, welches den Kalk ausfällt, zu vermeiden, und hierbei wird auch die störende Wirkung der Ammoniumsalze vermindert. Ganz genaue Resultate gibt dieses Verfahren allerdings nicht.

Prinzip der Aziditätsbestimmung.

Die Ausführung ist folgende. 25 ccm Harn werden in einen Erlenmeyerschen Kolben (von etwa 200 ccm Raumumfang) übergeführt, mit 1—2 Tropfen halbprozentiger Phenolphtaleinlösung versetzt, mit 15—20 g gepulvertem Kaliumoxalat geschüttelt und unmittelbar darauf mit $\frac{N}{10}$ Natronlauge unter Umschütteln versetzt, bis eine schwach aber deutlich blassrote Farbe auftritt. Vozárik[1]) titriert den mit Wasser verdünnten Harn ohne Zusatz von Oxalat unter Anwendung von Phenolphtalein als Indikator.

Ausführung der Bestimmung.

Die Grösse der durch Titration bestimmten Azidität wechselt unter physiologischen Verhältnissen bedeutend, beträgt aber, als Chlorwasserstoffsäure berechnet, beim Menschen pro 24 Stunden etwa 1,5—2,3 g.

Durch die Titration erfährt man die Menge des im Harne vorhandenen, durch Metall substituierbaren Wasserstoffes, also die Azidität im gewöhnlichen älteren Sinne, nicht aber die wahre Azidität, die Ionenazidität, welche die Konzentration der Wasserstoffionen im Harne angibt. Aus ähnlichen Gründen, die oben bei Besprechung der Alkaleszenz des Blutserums (S. 260) angeführt wurden, lässt sich die Ionenazidität nicht durch Titration ermitteln, wogegen sie nach dem Prinzipe der dort angedeuteten elektrometrischen Gaskettenmethode sich bestimmen lässt. Solche Bestimmungen sind von v. Rhorer und von Höber[2]) ausgeführt worden. Für normale Harne fand v. Rhorer als Minimum $4 \cdot 10^{-7}$, als Maximum $76 \cdot 10^{-7}$ und als Mittel $30 \cdot 10^{-7}$. Höber fand bezw.: $4{,}7 \cdot 10^{-7}$, $100 \cdot 10^{-7}$ und $49 \cdot 10^{-7}$. Als Mittel enthält also der Harn 30—50 g Wasserstoffionen in 10 Millionen Liter; und da in derselben Menge reinsten Wassers rund 1 g Wasserstoffionen enthalten sind, enthält also der Harn als Mittel 30—50 mal so viel Wasserstoffionen als das Wasser. Aus

Ionenazidität des Harnes.

[1]) Über den Säuregrad des Harnes und die Bestimmung desselben vergleiche man: Naegeli, Zeitschr. f. physiol. Chem. **30**; Höber, Hofmeisters Beiträge **3**; Folin, Amer. Journ. of Physiol. **9**; Vozárik l. c.; L. de Jager, Zeitschr. f. physiol. Chem. **55**, und W. Ringer ebenda **60**.

[2]) v. Rhorer, Pflügers Arch. **86**; Höber l. c. Vergl. auch Jolles, Bioch. Zeitschr. **13**.

den Untersuchungen von Höber folgt ferner, dass zwischen der Titrationsazidität und der Ionenazidität keine direkte Beziehung besteht und dass diese zwei Aziditäten voneinander unabhängige Grössen sein können.

Der **osmotische Druck** des Harnes wechselt selbst unter physiologischen Verhältnissen sehr bedeutend. Als Grenzwerte für die Gefrierpunktsdepression hat eine Anzahl von Forschern $\Delta = 0{,}87^0$—$2{,}71^0$ C gefunden[1]). Nach reichlicher Wasserzufuhr kann sie jedoch bedeutend niedriger und umgekehrt bei mangelnder Wasserzufuhr bedeutend höher werden. Osmotischer Druck und Leitfähigkeit.

Nach Bugarszky soll eine bestimmte Beziehung zwischen Gefrierpunktserniedrigung und spez. Gewicht bestehen, indem nämlich $\frac{\Delta}{s-1} = \text{konstant} = 75$ sein soll. Diese Gleichung, in welcher s das spez. Gewicht bedeutet, hat indessen keine allgemeine Gültigkeit und sie kann nach Steyrer[2]) höchstens für normale Harne annähernd gültig sein. Die Gültigkeit derjenigen Beziehungen, die man (Bugarszky) zwischen elektrischer Leitfähigkeit und Aschengehalt des Harnes angenommen hat, scheint auch einer weiteren Prüfung bedürftig zu sein.

Das spezifische Gewicht des Harnes, welches von dem Verhalten der abgesonderten Wassermenge zu der Menge der festen Harnbestandteile, vor allem des Harnstoffes und Kochsalzes, bedingt ist, kann sehr bedeutend schwanken, ist aber gewöhnlich 1,017—1,020. Nach reichlichem Wassertrinken kann es auf 1,002 herabsinken, während es nach reichlicher Schweissabsonderung oder nach Aufnahme von nur sehr wenig Wasser auf 1,035—1,040 ansteigen kann. Bei Neugeborenen ist das spez. Gewicht niedrig, 1,007—1,005. Die Bestimmung des spez. Gewichtes hat grosse Bedeutung als Mittel, die Menge der festen Stoffe, welche mit dem Harne den Organismus verlassen, kennen zu lernen, und aus diesem Grunde wird diese Bestimmung auch erst dann von vollem Wert, wenn man gleichzeitig die während einer bestimmten Zeit abgesonderte Harnmenge genau bestimmt. Man soll also die zu verschiedenen Zeiten im Laufe von 24 Stunden gelassenen Harnportionen aufsammeln, zusammenmischen, die gesamte Tagesmenge messen und dann das spez. Gewicht bestimmen. Spezifisches Gewicht des Harnes.

Die Bestimmung des spez. Gewichtes geschieht am genauesten mittelst des Pyknometers. Für gewöhnliche Fälle kann das spez. Gewicht jedoch mit hinreichender Genauigkeit mittelst des Aräometers bestimmt werden. Oft sind die im Handel vorkommenden Aräometer, Urometer, von 1,000—1,040 gradiert; bei genaueren Arbeiten ist es jedoch besser, zwei Urometer zu benutzen, von denen das eine von 1,000—1,020 und das andere von 1,020—1,040 gradiert ist. Urometer.

Bei der Ausführung einer Bestimmung giesst man den klaren, nötigenfalls filtrierten Harn, welcher, wenn er ein Uratsediment enthält, erst zur Lösung des Sedimentes gelinde erwärmt wird, in einen trockenen Glaszylinder mit der Vorsicht jedoch, dass kein Schaum sich bildet. Luftblasen und Schaum müssen, wenn sie vorhanden sind, mit einem Glasstabe oder Fliesspapier entfernt werden. Der Zylinder, welcher zu etwa $^4/_5$ mit Harn gefüllt wird, soll so weit sein, dass das Urometer frei in der Flüssigkeit schwimmt und an keiner Stelle die Wand berührt. Zylinder und Aräometer sollen beide trocken oder vorher mit dem Harne aus-, bezw. abgespült worden sein. Bei dem Ablesen bringt man das

[1]) Vergl. Strauss, Zeitschr. f. klin. Med. **47**.

[2]) Bugarszky, Pflügers Arch. **68**; Steyrer, Hofmeisters Beiträge **2**.

Bestimmung des sp. Gewichtes.

Auge in eine Ebene mit dem unteren Flüssigkeitsrande — was erreicht ist, sobald man den hinteren Rand der Flüssigkeitsoberfläche gerade nicht mehr sieht — und liest dann die Stelle ab, wo diese Ebene die Skala schneidet. Bei nicht richtiger Ablesung, sobald das Auge zu tief oder zu hoch liegt, erscheint die Oberfläche der Flüssigkeit in der Form einer Ellipse. Vor dem Ablesen drückt man das Urometer mit dem Finger um einige Teilstriche tiefer in den Harn herab, lässt es wieder aufsteigen und wartet mit dem Ablesen bis es ruhig steht.

Jedes Urometer ist bei einer bestimmten Temperatur gradiert, welche auf dem Instrumente, wenigstens auf besseren Instrumenten, angegeben ist. Kann man nun mit der Ausführung der Bestimmung nicht warten, bis der Harn diese Temperatur angenommen hat, so muss man folgende Korrektion für die abweichende Temperatur machen. Für je drei Temperaturgrade über der Normaltemperatur muss man dem abgelesenen Werte einen Aräometergrad zuzählen, und für je drei Temperaturgrade unter derselben muss man von dem abgelesenen Werte einen Aräometergrad abziehen. Wenn beispielsweise ein für $+15^0$ C gradiertes Urometer in einem Harne von $+24$ C ein spez. Gewicht von 1,017 anzeigt, ist also das spez. Gewicht bei $+15^0$ C $= 1{,}017 + 0{,}003 = 1{,}020$.

Bestimmung des sp. Gewichtes.

Wenn es um sehr genaue Bestimmungen, wie um eine Bestimmung der Dichte bis zur vierten Dezimale sich handelt, bedient man sich eines von Lohnstein[1]) konstruierten Urometers. Jolles[2]) hat ferner besondere kleine Urometer zur Bestimmung der Dichte, wenn nur kleine Harnmengen, 20—25 ccm, zur Verfügung stehen, konstruiert. Das spez. Gewicht kann auch mittelst der Westphalschen hydrostatischen Wage bestimmt werden.

II. Organische, physiologische Harnbestandteile.

Der **Harnstoff**, $\overset{+}{\text{U}}\text{r}$, CON_2H_4, $= CO\begin{matrix}NH_2\\NH_2\end{matrix}$, kann auf verschiedene Weise synthetisch dargestellt werden, unter anderem, wie Wöhler 1828 zeigte, durch metamere Umsetzung des Ammoniumisozyanates: $CO.N.NH_4 = CO(NH_2)_2$. Er entsteht auch bei Zersetzung oder Oxydation von einigen im Tierkörper gefundenen Stoffen wie von Purinstoffen Kreatin, Arginin, Aminosäuren u. a.

Harnstoff.

Der Harnstoff kommt am reichlichsten im Harne des Fleischfressers und des Menschen, in geringerer Menge in dem der Pflanzenfresser vor. Beim Fleischfresser (Hund) kann der Harnstoffstickstoff bei reichlicher Eiweissnahrung 97—98 p. c. von dem Gesamtstickstoffe des Harnes betragen (Schöndorff)[3]). Die Menge des Harnstoffes im Menschenharne ist gewöhnlich etwa 20—30 p. m. Harnstoff ist auch im Harne von Amphibien, Fischen und einigen Vögeln in geringer Menge gefunden worden. Im Schweisse kommt Harnstoff in kleiner Menge und im Blute und den meisten tierischen Säften nur in geringer Menge vor. Blut, Leber, Muskeln[4]) und Galle[5]) von Haifischen enthalten jedoch

[1]) Pflügers Arch. **59**, Chem. Zentralbl. 1895, **1**, 74 und 1896 **2**. 457.

[2]) Wien. med. Presse Nr. 8, 1897.

[3]) Pflügers Arch. **117**.

[4]) v. Schroeder, Zeitschr. f. physiol. Chem. **14**.

[5]) Hammarsten ebenda **24**.

sehr reichliche Mengen davon. Er findet sich ferner bei Säugetieren in mehreren Geweben oder Organen, wie in Leber, Milz, Muskeln u. a., obzwar in nur geringer Menge. Unter pathologischen Verhältnissen, bei gehinderter Exkretion, kann der Harnstoff in vermehrter Menge in tierischen Säften und Geweben auftreten. Vorkommens des Harnstoffes.

Die Menge Harnstoff, welche bei gewöhnlicher gemischter Kost p. 24 Stunden abgesondert wird, beträgt für erwachsene Männer gegen 30 g, für Frauen etwas weniger. Kinder sondern absolut weniger aber relativ, auf das Körpergewicht berechnet, mehr Harnstoff als Erwachsene aus. Die physiologische Bedeutung des Harnstoffes liegt darin, dass dieser Stoff bei Menschen und Fleischfressern in quantitativer Hinsicht das wichtigste stickstoffhaltige Endprodukt der Umsetzung der Proteinstoffe darstellt. Aus diesem Grunde schwankt auch die Grösse der Harnstoffausscheidung in hohem Grade mit der Grösse des Eiweissumsatzes und in erster Linie mit der Menge des mit der Nahrung aufgenommenen, resorbierten Eiweisses. Die Harnstoffausscheidung ist am grössten nach einseitiger Fleischnahrung und am geringsten, sogar kleiner als beim Hungern, nach einseitiger Zufuhr von stickstofffreien Stoffen, weil diese den Umsatz des Körpereiweisses herabsetzen. Physiologische Bedeutung des Harnstoffes.

Fällt das Eiweiss des Körpers einem gesteigerten Verbrauche anheim, so wird die Stickstoffausscheidung regelmässig vermehrt. Dies ist zum Beispiel der Fall bei Fieber, Vergiftungen mit Arsen, Antimon, Phosphor und anderen Protoplasmagiften, bei verminderter Sauerstoffzufuhr — wie bei starker und anhaltender Dyspnoe, Blutungen, Vergiftungen mit Kohlenoxyd usw. In diesen Fällen nahm man in älterer Zeit ohne weiteres eine vermehrte Harnstoffausscheidung an, indem man nämlich keinen genauen Unterschied zwischen der Harnstoffmenge und der Gesamtstickstoffmenge machte. Die Unzulässigkeit eines derartigen Vorgehens ist durch spätere Untersuchungen völlig dargetan worden. Nachdem nämlich Pflüger und Bohland gezeigt hatten, dass diejenige Stickstoffmenge, welche im Harne in anderen Verbindungen als im Harnstoff vorkommt, unter physiologischen Verhältnissen sogar 16 p. c. des gesamten Harnstickstoffes betragen kann, hat man seine Aufmerksamkeit immer mehr den relativen Mengenverhältnissen der verschiedenen stickstoffhaltigen Harnbestandteile zugewendet und dabei gefunden, dass dieses Verhältnis unter pathologischen Zuständen sich sehr bedeutend zu ungunsten des Harnstoffes ändern kann. Über das Mischungsverhältnis der Stickstoffsubstanzen im normalen Harne Erwachsener liegen zahlreiche Bestimmungen von Bohland, E. Schultze, Camerer, Voges, Mörner und Sjöqvist, Gumlich, Bödtker[1]) u. a. vor. Bei Vermehrte Stickstoffausscheidung.

[1]) Pflüger u. Bohland, Pflügers Arch. **38** u. **43**; Bohland ebenda **43**, Schultze ebenda **45**; Camerer, Zeitschr. f. Biol. **24**, **27** u. **28**; Voges, zit. nach Malys Jahresb. **22**, S. 444; K. Mörner u. Sjöqvist, Skand. Arch. f. Physiol. **2**; ferner Sjöqvist, Nord. Med. Ark. Jahrg. 1892 Nr. 36 und 1894 Nr. 10; Gumlich, Zeitschr. f. physiol. Chem. **17**; Bödtker, vergl. Malys Jahresb. **26**; Österberg u. Wolf, Journ. of biol. Chem. **3**; Haskins ebenda **2**.

neugeborenen Kindern in dem Alter von 1—7 Tagen hat Sjöqvist ähnliche Bestimmungen ausgeführt. Aus diesen Analysen resultieren folgende ungefähre Zahlen, A für Erwachsene und B für neugeborene Kinder. Von dem Gesamtstickstoffe kommen, in Prozenten, auf:

Mengenverhältnis der stickstoffhaltigen Harnbestandteile.

	A	B
Harnstoff	84—91	73— 76
Ammoniak	2—5	7,8— 9,6
Harnsäure	1—3	3,0— 8,5
Übr. N-haltige Subst. .	7—12	7,3—14,7

Auffallend ist die wesentlich verschiedene Relation zwischen Harnsäure-, Ammoniak- und Harnstoffstickstoff bei Kindern und Erwachsenen, indem nämlich der Harn jener bedeutend reicher an Harnsäure und Ammoniak und bedeutend ärmer an Harnstoff als der Harn dieser ist. Für die Kenntnis der Verteilung des Stickstoffes im Kinderharn ist jedoch eine viel grössere Anzahl von Analysen notwendig. Die absolute Menge des Harnstickstoffes beträgt für den Erwachsenen pro 24 Stunden etwa 10—16 g. In Krankheiten kann die Mischung der Stickstoffsubstanzen wesentlich verändert werden, und namentlich in gewissen Leberkrankheiten hat man eine Verminderung des Harnstoffes und eine Vermehrung des Ammoniaks beobachtet, Verhältnisse, auf die bei Besprechung der Harnstoffbildung in der Leber weiter eingegangen werden soll. Dass die Harnstoffbildung bei herabgesetzter Eiweisszufuhr oder herabgesetztem Eiweissverbrauch vermindert sein muss, liegt auf der Hand. Bei Nierenkrankheiten, welche die Integrität der Epithelien der gewundenen Harnkanälchen stören oder vernichten, kann die Harnstoffausscheidung bedeutend herabgesetzt sein.

Harnstickstoff in Krankheiten.

In neuerer Zeit hat man nach dem Vorgange Pfaundlers[1]) durch Fällung des Harnes mit Phosphorwolframsäure und nähere Untersuchung sowohl des Niederschlages wie des Filtrates die Verteilung des Harnstickstoffes noch weiter zu verfolgen sich bemüht. Man bestimmt: a den Gesamtstickstoff, b den Stickstoff des Phosphorwolframsäureniederschlages und c den Stickstoff in dem Filtrate von der Phosphorwolframsäurefällung. Das letztgenannte Filtrat enthält Harnstoff, Hippursäure, Oxyproteinsäuren und andere Stoffe, deren N gewöhnlich als Monoaminosäurenstickstoff bezeichnet wird. Der Harnstoffstickstoff wird gesondert bestimmt. Die von Phosphorwolframsäure gefällten Stoffe sind nicht alle bekannt; zu ihnen gehören aber Harnsäure und Purinbasen, Ammoniak, Kreatinin, Farbstoffe, Diaminosäuren, Diamine und Ptomaine (wenn überhaupt vorhanden), Rhodan, Karbaminsäure, Harnmukoid und Eiweiss. Für die Bestimmung mehrerer dieser Substanzen sind besondere Methoden ausgearbeitet worden (vergl. unten).

Verteilung des Stickstoffes.

Der Harnstoffstickstoff ist regelmässig der unverhältnismässig grösste Teil des Gesamtstickstoffes; aber sonst ist die Verteilung des Stickstoffes eine recht wechselnde. Nach v. Jaksch[2]) kommen im Harne normaler Menschen 1,5 bis

[1]) Pfaundler, Zeitschr. f. physiol. Chem. **30.**

[2]) Zeitschr. f. klin. Med. **50.**

höchstens 3 p. c. des Gesamtstickstoffes auf Aminosäurenstickstoff und 5,16 bis 8,5 p. c. auf Ammoniak und Purine. Andere Forscher haben indessen andere Werte erhalten, und die Erfahrungen auf diesem Gebiete sind noch nicht zahlreich genug. Sehr grosse Schwankungen scheinen übrigens sowohl im gesunden Zustande wie noch mehr in Krankheiten vorzukommen [1]). Verteilung des Stickstoffes.

Die Entstehung des Harnstoffes im Organismus. Bei den Versuchen, aus Eiweiss durch Oxydation Harnstoff direkt zu erzeugen, hat man zwar etwas Guanidin aber noch nicht ganz unzweifelhaft Harnstoff erhalten. Bei der Hydrolyse der Eiwissstoffe hat man dagegen unter anderen Stoffen auch Arginin, welches ebenfalls bei der Trypsinverdauung entsteht, gefunden, und es könnte also auf diesem Wege ein kleiner, je nach der Art der Eiweissstoffe wechselnder Teil des Harnstoffes entstehen (Drechsel, Kossel, vergl. Kap. 3). Die Grösse dieses Teils hat Drechsel zu etwa 10 p. c. des Harnstoffes geschätzt. Harnstoff durch Hydrolyse.

Die Möglichkeit einer Harnstoffbildung aus Arginin hat bedeutend an Interesse gewonnen, seitdem von Kossel und Dakin die Anwesenheit eines das Arginin unter Harnstoffbildung spaltenden Enzymes, der Arginase, in Leber und anderen Organen entdeckt worden ist. Einen direkten Beweis für die Harnstoffbildung aus Arginin hat später Thompson [2]) geliefert. Einführung von Arginin in den Hundekörper, per os oder subkutan, hatte nämlich in seinen Versuchen eine Harnstoffausscheidung zur Folge. Während aber ausserhalb des Körpers nur die Hälfte des Argininstickstoffes als Harnstoff und die andere Hälfte als Ornithin abgespalten wird, entsprach in seinen Versuchen die Harnstoffvermehrung in mehreren Fällen dem allergrössten Teile oder fast dem gesamten eingeführten Argininstickstoff. Es wurde also in diesen Fällen, abgesehen davon, dass das Arginin den Stickstoffumsatz zu steigern schien, wahrscheinlich auch das Ornithin in Harnstoff umgewandelt. Man könnte dies durch eine Desamidierung des Ornithins und eine Harnstoffbildung aus dem abgespaltenen Ammoniak und der Kohlensäure erklären. Harnstoffbildung aus Arginin.

Durch Alkalieinwirkung kann, wie oben (Kap. 11) erwähnt wurde, aus dem Kreatin Harnstoff entstehen, für einen solchen Ursprung des Harnstoffes im Tierkörper sind jedoch bisher keine Beweise oder schwerwiegende Gründe angeführt worden.

Als besondere Muttersubstanzen des Harnstoffes betrachtet man die Aminosäuren. Durch Versuche von Schultzen und Nencki und Salkowski mit Leuzin und Glykokoll, von Stolte mit mehreren Aminosäuren und von v. Knieriem mit Asparagin ist es nämlich bewiesen worden, dass Aminosäuren im Tierkörper zum Teil in Harnstoff übergehen können. Die Untersuchungen von Salaskin mit den drei Aminosäuren Glykokoll, Leuzin und Asparaginsäure haben zudem Muttersubstanzen des Harnstoffes.

[1]) Man vergl. hierüber G. Satta, Hofmeisters Beiträge, wo man auch die Literaturangaben findet, und F. Erben, Zeitschr. f. Heilk. **25**.

[2]) Kossel u. Dakin, Zeitschr. f. physiol. Chem. **41**; Thompson, Journ. of Physiol. **32** u. **33**.

unzweideutig gezeigt, dass die überlebende, mit arteriellem Blut gespeiste Hundeleber die Fähigkeit hat, die obigen Aminosäuren in Harnstoff oder wenigstens in eine nahestehende Substanz umzuwandeln. Zu ähnlichen Resultaten haben auch die Versuche von Loewi mit dem von Richet entdeckten „harnstoffbildenden" Enzyme der Leber und Glykokoll oder Leuzin, wie auch die von Ascoli[1]) geführt, wobei indessen zu bemerken ist, dass die Identität der neugebildeten Substanz mit Harnstoff nicht entgültig bewiesen ist. Eine Entstehung von Harnstoff aus Aminosäuren ist auch als erwiesen zu betrachten, und wie die Aminosäuren können, wie Abderhalden mit Teruuchi und Babkin und mit Schittenhelm[2]) gezeigt hat, auch Polypeptide im Tierkörper zu Harnstoff abgebaut werden.

Entstehung des Harnstoffes.

In welcher Weise diese Harnstoffbildung zustande kommt, lässt sich allerdings nicht sicher sagen; dass aber eine Ammoniakbildung hierbei von grosser Bedeutung ist, kann man nicht in Zweifel ziehen.

Die Möglichkeit einer Harnstoffbildung aus Ammoniak ist sicher bewiesen. Es haben nämlich v. Knieriem, Salkowski, Feder, J. Munk, Coranda, Schmiedeberg und Fr. Walter und Hallervorden, Pohl und Münzer[3]) Untersuchungen über das Verhalten der Ammoniaksalze im Tierkörper und die Ausscheidung des Ammoniaks unter verschiedenen Verhältnissen unternommen, und diese Untersuchungen, insoferne als sie die Harnstoffbildung berühren, haben gelehrt, dass nicht nur das Ammoniumkarbonat sondern auch solche Ammoniumsalze, die im Organismus zu Karbonat verbrannt werden, sowohl beim Fleisch- wie beim Pflanzenfresser in Harnstoff sich umsetzen. Dass diese Harnstoffbildung, wenigstens zum Teil, in der Leber stattfindet, hat zuerst v. Schröder[4]) durch Versuche an überlebenden Hundelebern, durch welche er mit Ammoniumkarbonat oder Ammoniumformiat versetztes Blut hindurchleitete, gezeigt. Es haben ferner Nencki, Pawlow, Zaleski und Salaskin[5]) gefunden, dass beim Hunde der Gehalt an Ammoniak im Pfortaderblute recht bedeutend grösser als in dem Lebervenenblute ist und dass demnach die Leber das ihr zugeführte Ammoniak grösstenteils zurückbehält. Die Harnstoffbildung aus Ammoniak in der Leber ist also eine sichergestellte Tatsache und diese Harnstoffbildung aus Ammoniumkarbonat findet unter Austritt von Wasser statt.

Harnstoff aus Ammoniaksalzen.

Harnstoffbildung aus Ammoniaksalzen.

---

[1]) Schultzen u. Nencki, Zeitschr. f. Biol. **8**; v. Knieriem ebenda **10**; Salkowski, Zeitschr. f. physiol. Chem. **4**; Salaskin ebenda **25**; Loewi ebenda; Stolte, Hofmeisters Beiträge **5**; Richet, Compt. Rend. **118** und Compt. rend. soc. biol. **49**; Ascoli, Pflügers Arch. **72**.

[2]) Abderhalden mit Teruuchi und mit Babkin, Zeitschr. f. physiol. Chem. **47**, mit Schittenhelm ebenda **51**.

[3]) v. Knieriem, Zeitschr. f. Biol. **10**; Feder edenda **13**; Salkowski, Zeitschr. f. physiol. Chem. **1**; Munk ebenda **2**; Coranda, Arch. f. exp. Path. u. Pharm. **12**; Schmiedeberg u. Walter ebenda **7**; Hallervorden ebenda **10**; Pohl u. Münzer, Arch. f. exp. Path. u. Pharm. **43**.

[4]) Arch. f. exp. Path. u. Pharm. **15**; vergl. auch Salomon, Virchows Arch. **97**.

[5]) Arch. des Scienc. biol. de St. Pétersbourg **4**, vergl. ferner Kap. **6**, S. 313.

Die Annahme einer Abspaltung von Ammoniak aus Aminosäuren stösst auch nicht auf Schwierigkeiten, da man nunmehr, namentlich auf Grund der im Kapitel 8 erwähnten Untersuchungen, mit Sicherheit weiss, dass Desamidierungen von Aminosäuren im Tierkörper stattfinden können. Das abgespaltene Ammoniak findet hierbei in Blut und Geweben die zur Bildung des Karbonates erforderliche Kohlensäure, und nach den Untersuchungen von Nolf wie von Macleod und Haskins[1]) über das Gleichgewicht von Karbonat- und Karbamatlösungen und die Bedingungen für die Bildung beider Salze muss hierbei auch reichlich Gelegenheit zu einer Karbamatbildung sich vorfinden. Ammoniakbildung.

Für die schon vor längerer Zeit von Schultzen und Nencki[2]) ausgesprochene Ansicht, dass die Aminosäuren mit der Karbaminsäure als Zwischenstufe in Harnstoff übergehen, sprechen auch mehrere wichtige Beobachtungen. Drechsel hat nämlich gezeigt, dass Aminosäuren bei ihrer Oxydation in alkalischer Flüssigkeit ausserhalb des Organismus Karbaminsäure liefern, und aus dem Ammoniumkarbamate hat er durch elektrische Wechselströme, also durch abwechselnde Oxydation und Reduktion, Harnstoff darstellen können. Der Nachweis von Karbamat in geringer Menge im Blute ist Drechsel ebenfalls gelungen und er hat später zusammen mit Abel die Karbaminsäure in alkalischem Pferdeharn nachgewiesen. Drechsel nahm deshalb die Entstehung des Harnstoffes aus Ammoniumkarbamat an, und nach ihm kann man sich den Verlauf in folgender Weise, durch abwechselnde Oxydation und Reduktion, vorstellen. Harnstoff aus Aminosäuren und Karbamat.

$$\underset{\text{Ammoniumkarbamat}}{H_4N \cdot O \cdot CO \cdot NH_2} + O = H_2N \cdot O \cdot CO \cdot NH_2 + H_2O \text{ und}$$

$$H_2N \cdot O \cdot CO \cdot NH_2 + H_2 = \underset{\text{Harnstoff}}{H_2N \cdot CO \cdot NH_2} + H_2O$$

Abel und Muirhead[3]) haben später ein reichlicheres Auftreten von Karbaminsäuren im Menschen- und Hundeharn nach Einnahme von grösseren Mengen Kalkmilch beobachtet, und endlich ist das regelmässige Vorkommen dieser Säure in normalem, sauer reagierendem Menschen- und Hundeharn von M. Nencki und Hahn[4]) sehr wahrscheinlich gemacht worden. Die zwei letztgenannten Forscher glaubten ferner durch Beobachtungen an Hunden mit Eckschen Fisteln (vergl. Kap. 8) einen weiteren Beweis für die Ansicht von einer Harnstoffbildung aus Ammoniumkarbamat liefern zu können. Bei solchen, mit Fleisch gefütterten Hunden beobachteten Nencki und Hahn heftige Vergiftungssymptome, die fast identisch mit denselben waren, die nach Einführung von Karbamat in das Blut zum Vorschein kamen. Dieselben Symptome traten nach Einführung von Karbamat in den Magen auf, während das in den Magen normaler Harnstoff aus Karbamat.

[1]) Nolf, Zeitschr. f. physiol. Chem. **23**; Macleod u. Haskins, Journ. of biol. Chem. **1**.

[2]) Zeitschr. f. Biol. **8**.

[3]) Drechsel, Ber. d. sächs. Gesellsch. d. Wiss. 1875 u. Journ. f. prakt. Chem. (N. F.) **12**, **16** u. **22**; Abel, Arch. f. (Anat. u.) Physiol. 1891; Abel u. Muirhead, Arch. f. exp. Path. u. Pharm. **31**.

[4]) M. Hahn, V. Massen, M. Nencki et J. Pawlow, La fistule d'Eck de la veine cave inférieure et de la veine porte etc., Arch. des scienc. biol. de St. Pétersbourg **1**.

Hunde eingeführte Karbamat wirkungslos blieb. Da die Verff. ferner die Harne der operierten Hunde reicher an Karbamat als die der normalen fanden, leiteten sie die beobachteten Symptome von der Nichtumwandlung des Ammoniumkarbamates in Harnstoff in der Leber her und sie betrachteten das Ammoniumkarbamat als diejenige Substanz, aus welcher in der Säugetierleber der Harnstoff entsteht.

Nach Rothberger und Winterberg sind indessen die Phänomene bei Fleischkost und bei Karbaminsäureintoxikation nicht dieselben, und auch Hawk[1]) ist zum Teil zu anderen Resultaten gelangt. Er beobachtete allerdings bei solchen Fistelhunden Vergiftungssymptome nach reichlicher Fleischfütterung, aber nicht immer. In den letzteren Fällen traten jedoch die Symptome nach gleichzeitiger Verfütterung von Liebigschem Fleischextrakt auf, während das letztere bei fleischfreier Kost unwirksam war. Eingabe von Natriumkarbamat oder intravenöse Injektion von diesem Salz an Hunden mit Eckschen Fisteln riefen dagegen nicht die bei Fütterung mit Fleisch und Extrakt auftretenden toxischen Symptome hervor, und diese Beobachtungen an derartigen Fisteltieren gestatten also keine bestimmten Schlüsse über die Beziehung des Karbamates zu der Harnstoffbildung. Auf der anderen Seite stehen sie aber auch nicht im Widerspruch zu der Annahme einer solchen Bildungsweise des Harnstoffes.

Eck'sche Fistel und Fleischnahrung.

Neben der obigen Ansicht von einer Harnstoffbildung aus Ammoniumkarbonat und Karbamat, welche man als die Anhydridtheorie bezeichnet, steht aber die Oxydationstheorie von Hofmeister.

F. Hofmeister[2]) hat gefunden, dass bei der Oxydation verschiedener Körper der Fettreihe, unter anderen auch Aminosäuren und Eiweissstoffe, bei Gegenwart von Ammoniak Harnstoff gebildet wird, und er nimmt deshalb auch die Möglichkeit einer Harnstoffbildung durch Oxydationssynthese an. Nach ihm würde bei der Oxydation stickstoffhaltiger Substanzen ein amidhaltiger Rest $COHN_2$ in dem Bildungsaugenblicke mit dem bei der Oxydation des Ammoniaks zurückbleibenden Reste NH_2 zu Harnstoff zusammentreten.

Hofmeisters Beobachtungen.

Ausser den nun genannten gibt es übrigens auch andere Theorien für die Harnstoffbildung, auf die indessen nicht näher eingegangen werden kann, denn das Wesentliche, was bisher ganz sicher bewiesen wurde, ist eine Harnstoffbildung aus Ammoniakverbindungen (und Aminosäuren) in der Leber.

Die Leber ist das einzige Organ, in welchem bisher eine Harnstoffbildung direkt nachgewiesen worden ist[3]), und es fragt sich also, welche Bedeutung diese in der Leber stattfindende Harnstoffbildung hat. Wird aller Harnstoff oder die Hauptmenge desselben in der Leber gebildet?

---

[1]) Rothberger u. Winterberg, Zeitschr. f. exp. Path. u. Therap. **1**; Hawk, Amer. Journ. of Physiol. **21**.

[2]) Arch. f. exp. Path. u. Pharm. **37**.

[3]) Bezüglich der Untersuchungen von Prevost u. Dumas, Meissner, Voit, Gréhant, Gscheidlen u. Salkowski u. a. über die Rolle der Nieren bei der Harnstoffbildung vergl. man v. Schroeder, Arch. f. exp. Path. u. Pharm. **15** u. **19** und Voit, Zeitschr. f. Biol. **4**.

Wenn die Leber das einzige Organ der Harnstoffbildung wäre, hätte man nach der Verödung oder Ausschaltung dieses Organes eine aufgehobene oder, nach mehr kurzdauernden Versuchen, jedenfalls stark herabgesetzte Harnstoffausscheidung zu erwarten. Da ferner wenigstens ein Teil des Harnstoffes in der Leber aus Ammoniakverbindungen entsteht, müsste gleichzeitig eine vermehrte Ammoniakausscheidung zu erwarten sein. Die Leber und die Harnstoffbildung.

Die an Tieren nach verschiedenen Methoden von Nencki und Hahn, Slosse, Lieblein, Nencki und Pawlow, Salaskin und Zaleski[1]) angestellten Ausschaltungs- oder Verödungsversuche haben gelehrt, dass zwar bisweilen eine stark vermehrte Ammoniak-, bezw. verminderte Harnstoffausscheidung als Folge der Operation auftritt, dass es aber auch Fälle gibt, in welchen trotz ausgedehnter Leberverödung noch eine mehr oder weniger reichliche Harnstoffbildung stattfindet und bisweilen sogar keine oder wenigstens keine namhafte Änderung in dem Verhältnisse des Ammoniaks zum Gesamtstickstoff und Harnstoff zum Vorschein kommt. Nach Ausschaltung der Organe der hinteren Körperhälfte, besonders Leber und Nieren, aus dem Kreislaufe fand Kaufmann[2]) ferner eine zum Teil nicht unerhebliche Zunahme des Harnstoffes im Blute, und es zeigen diese verschiedenen Beobachtungen, dass bei den untersuchten Tierarten die Leber nicht das einzige Organ der Harnstoffbildung ist. Ort der Harnstoffbildung.

Zu einem ähnlichen Schlusse führen die von zahlreichen Forschern[3]) an Menschen bei Leberzirrhose, akuter gelber Lebertrophie und Phosphorvergiftung gemachten Erfahrungen. Es geht nämlich aus ihnen hervor, dass in einzelnen Fällen die Mischung der Stickstoffsubstanzen derart verändert wird, dass der Harnstoff nur 50—60 p. c. des Gesamtstickstoffes beträgt, während in anderen Fällen dagegen selbst bei sehr umfangreicher Verödung der Leberzellen eine nicht herabgesetzte Harnstoffbildung mit nicht wesentlich veränderter Relation zwischen Gesamtstickstoff, Harnstoff und Ammoniak fortbestehen kann. Und selbst in den Fällen, in welchen die Harnstoffbildung relativ herabgesetzt und die Ammoniakausscheidung bedeutend vermehrt ist, darf man nicht ohne weiteres eine herabgesetzte harnstoffbildende Fähigkeit des Organismus annehmen. Die vermehrte Ammoniakausscheidung kann nämlich, wie besonders Münzer für die akute Phosphorvergiftung dargetan hat, auch daher rühren, dass infolge des abnorm verlaufenden Stoffwechsels Säuren in abnorm grosser Menge gebildet Harnstoffbildung und Leberkrankheiten.

[1]) Nencki u. Hahn, l. c.; Slosse, Arch. f. (Anat. u.) Physiol. 1890; Lieblein, Arch. f. exp. Path. u. Pharm. **33**; Nencki u. Pawlow, Arch. des scienc. biol. de St. Petersbourg **5**. Vergl. auch v. Meister, Malys Jahresb. **25**; Salaskin u. Zaleski, Zeitschr. f. physiol. Chem. **29**.

[2]) Compt. rend. soc. biol. **46** und Arch. de Physiol. (5) **6**.

[3]) Vergl. Hallervorden, Arch. f. exp. Path. u. Pharm. **12**; Weintraud ebenda **31**; Münzer ebenda **33**; Stadelmann, Deutsch. Arch. f. klin. Med. **33**; Fawitzki ebenda **45**; Münzer ebenda **52**; Fränkel, Berl. klin. Wochenschr. 1878; Richter ebenda 1896; Mörner u. Sjöqvist, Skand. Arch. f. Physiol. **2** u. Sjöqvist; Nord. Med. Arkiv 1892; Gumlich, Zeitschr. f. physiol. Chem. **17**; v. Noorden, Lehrb. d. Pathol. des Stoffwechsels S. 287.

werden, die dann zu ihrer Neutralisation eine grössere Ammoniakmenge in Anspruch nehmen. Dass es nach Auschaltung der Leber zu einer abnormen Säurebildung kommt, ist auch besonders von Salaskin und Zaleski [1]) gezeigt worden.

Leber und Harnstoffbildung.

Man ist also gegenwärtig nicht zu der Annahme berechtigt, dass die Leber das einzige Organ der Harnstoffbildung sei, und über den Umfang und die Bedeutung der Harnstoffbildung aus Ammoniakverbindungen in der Leber müssen fortgesetzte Untersuchungen weitere Aufschlüsse geben.

Eigenschaften und Reaktionen des Harnstoffes. Der Harnstoff kristallisiert in Nadeln oder in langen, farblosen, vierseitigen, oft innen hohlen, wasserfreien, rhombischen Prismen von neutraler Reaktion und kühlendem, salpeterartigem Geschmack. Er schmilzt bei 132° C. Bei gewöhnlicher Temperatur löst er sich in der gleichen Gewichtsmenge Wasser und in fünf Teilen Alkohol. Von siedendem Alkohol erfordert er einen Teil zur Lösung; in wasser- und alkoholfreiem Äther ist er unlöslich, ebenso in Chloroform. Erhitzt man Harnstoff in Substanz in einem Reagenzrohre, so schmilzt er, zersetzt sich, gibt Ammoniak ab und hinterlässt zuletzt einen undurchsichtigen, weissen Rückstand, welcher unter anderem auch Zyanursäure und Biuret enthält und welcher, in Wasser gelöst, mit Kupfersulfat und Alkali eine schön rotviolette Flüssigkeit gibt (Biuretreaktion). Beim Erhitzen mit Barytwasser oder Alkalilauge wie auch bei der durch Mikroorganismen vermittelten sogenannten alkalischen Gärung des Harnes spaltet sich der Harnstoff unter Wasseraufnahme in Kohlensäure und Ammoniak. Dieselben Zersetzungsprodukte entstehen auch, wenn der Harnstoff mit konzentrierter Schwefelsäure erhitzt wird. Eine alkalische Lösung von Natriumhypobromit zersetzt den Harnstoff in Stickstoff, Kohlensäure und Wasser nach dem Schema: $CON_2H_4 + 3\,NaOBr = 3\,NaBr + CO_2 + 2H_2O + N_2$.

Eigenschaften und Reaktionen des Harnstoffes.

Mit konzentrierter Furfurollösung und Salzsäure gibt der Harnstoff in Substanz eine von Gelb durch Grün in Blau und Violett übergehende Färbung, die nach wenigen Minuten prachtvoll purpurviolett wird (Schiffs Reaktion). Nach Huppert [2]) verfährt man am besten so, dass man zu 2 ccm einer konzentrierten Furfurollösung 4—6 Tropfen konzentrierter Salzsäure hinzufügt und in dieses Gemenge, welches sich nicht rot färben darf, einen kleinen Harnstoffkristall einträgt. In wenigen Minuten tritt dann die tiefviolette Färbung auf.

Schiffs Reaktion.

Der Harnstoff geht mit mehreren Säuren kristallisierende Verbindungen ein. Unter diesen sind die mit Salpetersäure und Oxalsäure die wichtigsten.

Salpetersaurer Harnstoff, $CO(NH_2)_2.HNO_3$. Diese Verbindung kristallisiert bei schneller Ausscheidung in dünnen rhombischen oder sechsseitigen, einander oft dachziegelförmig deckenden, farblosen Tafeln, deren spitze Winkeln 82° betragen. Bei langsamer Kristallisation erhält man grössere und dickere rhombische Säulen oder Tafeln. Die Verbindung ist in reinem Wasser ziemlich leicht, in salpetersäurehaltigem Wasser dagegen bedeutend schwerer löslich, und

Salpetersaurer Harnstoff.

[1]) Zeitschr. f. physiol. Chem. **29**.

[2]) Huppert-Neubauer, Analyse des Harns, 10. Aufl., S. 296.

man erhält sie, wenn eine konzentrierte Lösung von Harnstoff mit einem Überschuss von starker, von salpetriger Säure freier Salpetersäure versetzt wird. Beim Erhitzen verflüchtet sich die Verbindung ohne Rückstand.

Diese Verbindung kann auch mit Vorteil zum Nachweis von kleinen Mengen Harnstoff dienen. Man bringt einen Tropfen der konzentrierten Lösung auf ein Objektglas, legt das Deckgläschen auf und lässt von der Seite einen Tropfen Salpetersäure unter dem Deckgläschen hinzutreten. Die Kristallausscheidung beginnt dann an der Stelle, an welcher die Lösung und die Säure ineinander fliessen. Salpetersaure Alkalien können bei Verunreinigung mit anderen Stoffen dem salpetersauren Harnstoff sehr ähnlich kristallisieren, und wenn man auf Harnstoff prüft, muss man deshalb auch stets teils durch Erhitzen der Probe, teils in anderer Weise von der Identität der Kristalle mit salpetersaurem Harnstoff sich überzeugen.

Oxalsaurer Harnstoff. Oxalsaurer Harnstoff, $2.CO(NH_2)_2.H_2C_2O_4$. Diese Verbindung ist schwerlöslicher in Wasser als die Salpetersäureverbindung. Man erhält sie in rhombischen oder sechsseitigen Prismen oder Tafeln durch Zusatz von gesättiger Oxalsäurelösung zu einer konzentrierten Lösung von Harnstoff.

Der Harnstoff geht auch Verbindungen mit Merkurinitrat in wechselnden Verhältnissen ein. Setzt man einer etwa zweiprozentigen Lösung von Harnstoff eine nur sehr schwach saure Merkurinitratlösung zu und neutralisiert das Gemenge annähernd, so erhält man eine Verbindung von konstanter Zusammensetzung, welche auf je 10 Teile Harnstoff 72 Gewichtsteile Quecksilberoxyd enthält. Diese Verbindung liegt der Liebigschen Titriermethode zugrunde. Der Harnstoff verbindet sich auch mit Salzen zu meistens kristallisierenden Verbindungen, so mit Chlornatrium, den Chloriden schwerer Metalle usw. Von Quecksilberchlorid wird eine alkalische, nicht aber eine neutrale Harnstofflösung gefällt. Verbindungen mit Salzen.

Wird Harnstoff in verdünnter Salzsäure gelöst und darauf Formaldehyd im Überschuss hinzugegeben, so scheidet sich ein dicker, weisser, körniger, sehr schwer löslicher Niederschlag, über dessen Zusammensetzung die Ansichten etwas divergieren [1]), aus. Mit Phenylhydrazin gibt der Harnstoff in stark essigsaurer Lösung eine in kaltem Wasser schwerlösliche, kristallisierende, farblose, bei 172° C schmelzende Verbindung von Phenylsemikarbazid, $C_6H_5NH.NH:CONH_2$ (Jaffé) [2]). Verbindungen mit Formaldehyd und Phenylhydrazin.

Die Methode zur Darstellung des Harnstoffes aus dem Harne ist in den Hauptzügen folgende. Man konzentriert den, nötigenfalls sehr schwach mit Schwefelsäure angesäuerten Harn bei niedriger Temperatur, setzt dann Salpetersäure im Überschuss unter Abkühlen zu, presst den Niederschlag stark aus, zerlegt ihn in Wasser mit eben gefälltem Baryumkarbonat, trocknet im Wasserbade ein, extrahiert den Rückstand mit starkem Alkohol, entfärbt wenn nötig mit Tierkohle und filtriert warm. Der beim Erkalten auskristallisierende Harnstoff kann durch Umkristallisieren aus warmem Alkohol gereinigt werden. Aus der Mutterlauge kann man weitere Mengen Harnstoff durch Konzentrieren usw. erhalten. Von verunreinigenden Mineralstoffen reinigt man den Harnstoff durch Auflösung in Alkohol-Äther. Handelt es sich nur um den Nachweis des Harnstoffes im Harne, so ist es genügend, eine kleine Menge Harn auf einem Uhrgläschen zu konzentrieren und nach dem Erkalten mit überschüssiger Salpetersäure zu versetzen. Man erhält dann einen Kristallbrei von salpetersaurem Harnstoff. Darstellung des Harnstoffes.

[1]) Vergl. Tollens u. seine Schüler, Ber. d. d. chem. Gesellsch. **29**, S. 2751; Goldschmidt ebenda **29** und Chem. Zentralbl. 1897, **1**, S. 33; Thoms ebenda **2**, S. 144 u. 737.

[2]) Zeitschr. f. physiol. Chem. **22**.

Quantitative Bestimmung des Gesamtstickstoffes und Harnstoffes im Harne.

Unter den zur Bestimmung des Gesamtstickstoffes benutzten Methoden ist die von KJELDAHL am meisten zu empfehlen. Die LIEBIGsche Methode der Harnstoffbestimmung ist ebenfalls eine Methode zur Bestimmung des Gesamtstickstoffes; da sie aber nunmehr wohl sehr selten benutzt werden dürfte, kann bezüglich derselben auf grössere Handbücher hingewiesen werden.

Die KJELDAHLsche Methode besteht darin, dass man durch Erwärmen mit hinreichend konzentrierter Schwefelsäure sämtlichen Stickstoff der organischen Substanzen in Ammoniak überführt, das Ammoniak nach Übersättigen mit Alkali überdestilliert und in titrierte Schwefelsäure auffängt. Es sind hierzu folgende Reagenzien erforderlich.

Methode von Kjeldahl.

1. Schwefelsäure. Entweder ein Gemenge von gleichen Volumina reiner, konzentrierter und rauchender Schwefelsäure oder auch eine Lösung von 200 g Phosphorsäureanhydrid in 1 Liter reiner, konzentrierter Schwefelsäure. 2. Salpetersäurefreie Natronlauge von 30—40 p. c. NaOH. Man bestimmt die zur Neutralisation von 10 ccm des Säuregemenges erforderliche Menge dieser Lauge. 3. Metallisches Quecksilber oder reines gelbes Quecksilberoxyd. (Der Zusatz hiervon erleichtert und beschleunigt die Zerstörung der organischen Substanz). 4. Eine Schwefelkaliumlösung von 4 p. c., deren Aufgabe es ist, etwa gebildete Quecksilberamidverbindungen, welche bei der Destillation mit Natronlage ihr Ammoniak nicht vollständig abgeben, zu zersetzen. 5. $^1/_5$ Normal-Schwefelsäure und $^1/_5$ Normal-Kalilauge.

Reagenzien.

Bei der Ausführung einer Bestimmung gibt man genau abgemessene 5 ccm des filtrierten Harnes in einen langhalsigen, sogen. KJELDAHL-Kolben, schüttet dann in den Kolben einen Tropfen Quecksilber oder etwa 0,3 g Quecksilberoxyd hinein und setzt darauf 10—15 ccm der starken Schwefelsäure hinzu. Man erhitzt darauf den Inhalt des schief gestellten Kolbens sehr vorsichtig bis zu höchstens sehr schwachem Sieden und fährt dann mit dem Erhitzen noch etwa eine Stunde, nachdem das Gemenge farblos geworden ist, fort. Nach dem Erkalten führt man alles, durch sorgfältiges Nachspülen mit Wasser, in einen geräumigen Destillierkolben über, neutralisiert den grössten Teil der Säure mit Natronlauge, gibt dann einige Zinkspäne (zur Vermeidung zu starken Stossens bei der folgenden Destillation) hinein, setzt darauf überschüssige, vorher mit 30—40 ccm der Schwefelkalilösung versetzte Natronlauge hinzu, verbindet möglichst rasch mit dem Destillationsrohr und destilliert bis alles Ammoniak übergegangen ist. Hierbei ist es am sichersten, vor allem im Anfange der Destillation, die Spitze des Abflussrohres etwas in die Säure hineintauchen zu lassen, wobei man durch eine kugelige Erweiterung dieses Rohres ein Zurücksteigen von Säure leicht verhindert. Von der titrierten Säure nimmt man auf je 5 ccm Harn nicht weniger als 25—30 ccm, und nach beendeter Destillation titriert man, unter Anwendung von Rosolsäure, Cochenilletinktur oder Lackmoid als Indikator, mit $^1/_5$ Normal-Natronlauge auf die Säure zurück. Jedes Kubikzentimeter der Säure entspricht 2,8 mg Stickstoff. Der Kontrolle halber macht man immer, um die Reinheit der Reagenzien zu kontrollieren und den durch einen zufälligen Ammoniakgehalt der Luft etwa verursachten Fehler zu eliminieren, einen blinden Versuch mit den Reagenzien allein.

Ausführung der Bestimmung.

Unter den zur gesonderten Bestimmung des Harnstoffes vorgeschlagenen zahlreichen Methoden dürfte die Methode von MÖRNER-SJÖQVIST, wenn sie mit der Methode von FOLIN kombiniert wird, das zuverlässigste und gleichzeitig am

leichtesten ausführbare Verfahren darbieten. Aus dem Grunde wird hier nur diese Methode ausführlicher beschrieben, während bezüglich der anderen Methoden, wie der von Bunsen in ihrer von Pflüger, Bohland und Bleibtreu[1]) abgeänderten Form, auf die ausführlicheren Handbücher hingewiesen wird. Bestimmung des Harnstoffes.

Prinzip der Methode von Mörner-Sjöqvist[2]). Nach dieser Methode scheidet man erst, nach Zusatz von einer Lösung von Chlorbaryum und Barythydrat oder bei Gegenwart von Zucker nach Zusatz von festem Baryumhydroxyd, die übrigen stickstoffhaltigen Harnbestandteile mit Ausnahme von Harnstoff, Ammoniak, Hippursäure, Kreatinin und Spuren von Allantoin[3]) mit Alkohol-Äther aus. In dem eingeengten Filtrate wird, nach dem Austreiben des Ammoniaks, der Stickstoff nach der Kjeldahlschen Stickstoffbestimmungsmethode bestimmt. Infolge der hierbei durch die Anwesenheit von Hippursäure und Kreatinin entstehenden kleinen Fehler sind Modifikationen dieses Verfahrens von Salaskin und Zaleski und von Braunstein[4]) ausgearbeitet worden. Diese Fehler kann man nach Mörner durch Anwendung der Methode von Folin vermieden. Prinzip der Methode von Mörner-Sjöqvist.

Prinzip der Methode von Folin[5]). Durch Erhitzen von Harnstoff mit Salzsäure und kristallisiertem Magnesiumchlorid, welches bei 112—115° C in seinem Kristallwasser schmilzt und dann bei etwa 150—155° siedet, kann der Harnstoff vollständig zerlegt werden, während keine in Betracht kommende Zersetzung der Hippursäure und des Kreatinins stattfindet. Das aus dem Harnstoffe gebildete Ammoniak wird abdestilliert und titrimetrisch bestimmt. Die Menge des im Harne vorgebildeten Ammoniaks muss gesondert ermittelt werden. Prinzip der Methode von Folin.

Bestimmung des Harnstoffes nach Mörner-Sjöqvist und Folin[6]). 5 ccm Harn werden mit 1,5 g gepulvertem Baryumhydroxyd versetzt und nachdem dieses unter Umschwenken so weit als möglich gelöst worden ist, wird mit 100 ccm Alkoholäther (1/3 Vol. Äther enthaltend) gefällt. Am folgenden Tage wird filtriert und der Niederschlag mit Alkohol-Äther ausgewaschen. Aus dem Filtrate wird der Alkohol-Äther bei etwa 55° C (gar nicht über 60°) abdestilliert. Die rückständige Flüssigkeit, mit 2 ccm Salzsäure von 1,124 spez. Gew. (auf 5 ccm Harn) versetzt, wird in einen Kolben von 200 ccm Raumumfang sorgfältig übergeführt und auf dem Wasserbade eingetrocknet. Dann wird in dem Kolben nach Zusatz von 20 g kristallisiertem Magnesiumchlorid und 2 ccm konzentrierter Salzsäure unter Anwendung eines passenden Rückflusskühlers 2 Stunden auf dem Drahtnetze über einer kleinen Flamme gekocht. Nach beendetem Kochen wird mit Wasser auf etwa 3/4 bis 1 Liter verdünnt, nach Zusatz von Natronlauge das Ammoniak vollständig überdestilliert und in titrierte Säure aufge- Harnstoff-Bestimmung.

---

[1]) Pflügers Arch. **38**, **43** u. **44**.

[2]) Skand. Arch. f. Physiol. **2** und Mörner ebenda **14**, wo man auch die neuere Literatur findet.

[3]) Nach Wiechowski, Hofmeisters Beiträge **11**, soll jedoch die Allantoinmenge im Harne so gross sein, dass sie für diese Methode nicht ohne Belang ist.

[4]) Braunstein, Zeitschr. f. physiol. Chem. **31**; Salaskin u. Zaleski ebenda **28**.

[5]) Zeitschr. f. physiol. Chem. **32**, **36** u. **37**.

[6]) Vergl. Mörner, Skand. Arch. f. Physiol. **14**.

fangen. Nach Aufkochen, um CO_2 zu entfernen, und Abkühlen des Destillates wird die überschüssige Säure zurücktitriert. Für das im Harne präformierte und das im Magnesiumchloride enthaltene Ammoniak müssen entsprechende Korrektionen gemacht werden.

Harnstoff-Bestimmung.

Wenn man eine gesonderte Bestimmung des präformierten Ammoniaks ausführt, kann sogar eine direkte Verarbeitung des Harnes nach Folin (jedoch nach vorgängigem Eintrocknen des Harnes mit Salzsäure) gute Resultate geben. Bei Gegenwart von Zucker ist jedoch nach Mörner die Vorbereitung des Harnes mit Baryumhydroxyd unumgänglich notwendig, weil sonst die aus dem Zucker entstandenen Huminsubstanzen Stickstoff aufnehmen und zurückhalten.

Haskins hat das Verfahren von Folin insoferne verändert, als er den Harn vorher mit Phosphormolybdänsäure fällt und nach einer weiteren Vorbereitung nach Folin behandelt. Nach Glaessner[1]) soll die Methode von Mörner-Sjöqvist bei Gegenwart von grösseren Mengen Aminosäuren nicht gut anwendbar sein, indem nämlich die letzteren teilweise in der alkoholisch-ätherischen Lösung bleiben.

Methode von Knop-Hüfner.

Die Knop-Hüfnersche Methode[2]) gründet sich darauf, dass der Harnstoff durch Einwirkung von Bromlauge (Natriumhypobromit) in Wasser, Kohlensäure (welche von der Lauge absorbiert wird) und Stickstoff, dessen Volumen gemessen wird, sich spaltet (vergl. oben S. 652). Diese Methode ist weniger genau als die vorige. Infolge der Leichtigkeit und Geschwindigkeit, mit welcher sie sich ausführen lässt, ist sie dagegen für den Arzt, wenn es nicht auf sehr genaue Resultate aukommt, von nicht zu unterschätzendem Wert. Für praktische Zwecke ist auch eine Menge von verschiedenen Apparaten, welche die Anwendung dieser Methode erleichtern, konstruiert worden.

Methode von Schöndorff.

Für die quantitative Bestimmung des Harnstoffes in Blut oder anderen tierischen Flüssigkeiten wie auch in den Geweben hat Schöndorff eine Methode angegeben, nach welcher erst das Eiweiss und die Extraktivstoffe mit Phosphorwolframsäure-Salzsäuremischung gefällt werden. In den durch Kalk alkalisch gemachten Filtraten wird teils nach dem Erhitzen mit Phosphorsäure auf 150° das gebildete Ammoniak und teils die beim Erhitzen auf 150° entstandene Kohlensäure gesondert bestimmt. Hinsichtlich der dieser Methode zugrunde liegenden Prinzipien wie auch der näheren Details wird auf den Originalaufsatz (Pflügers Archiv Bd. 62) hingewiesen. In neuerer Zeit hat auch Salkowski[3]) eine Methode zur Bestimmung des Harnstoffes in Geweben angegeben. Im übrigen wird auf ausführlichere Handbücher hingewiesen.

Urein.

Als Urein hat Ovid Moor ein Produkt bezeichnet, welches man durch Extraktion des zum Sirup verdampften Harnes mit absolutem Alkohol und Abscheidung des Harnstoffes mit oxalsäurehaltigem Alkohol oder durch Abkühlen und Alkoholbehandlung in näher angegebener Weise erhält. Das Urein ist ein goldgelbes Öl, welches giftig ist, Permanganat in der Kälte reduziert und die Hauptmasse der stickstoffhaltigen Extraktivstoffe des Harnes ausmacht. Dass das Urein ein Gemenge ist, unterliegt wohl keinem Zweifel. Nach Moor[4]) soll ferner der Gehalt des Harnes an Harnstoff nur etwa halb so gross, wie man gewöhnlich angibt, sein, und er hat eine neue Methode zur Bestimmung des wahren Harnstoffgehaltes ausgearbeitet. Die Möglichkeit, dass in dem Harne neben dem Harnstoff auch andere Stoffe vorhanden sein können, welche zusammen mit dem Harnstoffe bestimmt und als Harnstoff

---

[1]) Haskins, Journ. of biol. Chem. **2**; Glaessner, Zeitschr. f. exp. Path. u. Therap. **4**.

[2]) Knop, Zeitschr. f. analyt. Chem. **9**; Hüfner, Journ. f. prakt. Chem. (N. F.) **3**; im übrigen wird auf die reichhaltigen Literaturangaben bei Huppert-Neubauer, 10. Aufl., S. 304 u. folg., verwiesen.

[3]) Arbeiten aus dem pathol. Inst. Berlin 1906. Sep.

[4]) O. Moor, Bull. Acad. d. St. Pétersbourg **14** (auch Malys Jahresb. **31**, S. 415) und Zeitschr. f. Biol. **44** u. **45** und Zeitschr. f. physiol. Chem. **40** u. **48**.

berechnet werden, ist allerdings à priori nicht in Abrede zu stellen. Durch die bisher mitgeteilten Untersuchungen können aber die Behauptungen MOORS nicht als hinreichend begründet, sondern eher als widerlegt angesehen werden [1]).

Karbaminsäure $CH_3NO_2 = CO < {NH_2 \atop OH}$. Diese Säure ist nicht in freiem Zustande, sondern nur als Salze bekannt. Das Ammoniumkarbamat entsteht bei Einwirkung von trockenem Ammoniak auf trockene Kohlensäure, aber auch nach Zusatz von $NaCO_3$ zu einer Lösung, welche ein Ammoniumsalz enthält (MACLEOD u. HASKINS). Bei der Einwirkung von Kaliumpermanganat auf Eiweiss und mehrere andere stickstoffhaltige organische Körper entsteht ebenfalls Karbaminsäure.

Über das Vorkommen von Karbaminsäure im Menschen- und Tierharn ist schon oben bei der Besprechung der Harnstoffbildung berichtet worden. Für die Erkennung der Säure ist am wichtigsten das in Wasser und Ammoniak lösliche, in Alkohol unlösliche Kalksalz. Die Lösung desselben in Wasser trübt sich beim Stehen, weit rascher aber beim Kochen, und es scheidet sich hierbei Kalziumkarbonat aus. Über die Entstehungsweise der Karbaminsäure liegen Untersuchungen von NOLF und von MACLEOD und HASKINS vor. Die letztgenannten haben auch eine neue Methode zur quantitativen Bestimmung der Karbamate angegeben [2]). Karbaminsäure.

Karbaminsäureäthylester (Urethan) kann, wie JAFFÉ [3]) gezeigt hat, bei der Verarbeitung grösserer Harnmengen durch die gegenseitige Einwirkung von Alkohol und Harnstoff in die alkoholischen Extrakte übergehen.

In jedem menschlichen Harn kommt nach FOLIN [4]) ein Stoff vor, welcher wahrscheinlich Methylharnstoff ist.

Kreatinin, $C_4H_7N_3O = NH:C\begin{cases} NH\text{———}CO \\ \qquad\qquad\quad | \\ N(CH_3).CH_2 \end{cases}$, ist das Anhydrid des in den Muskeln und bisweilen auch im Harne vorkommenden Kreatins. Es kommt in dem Harne des Menschen und einiger Säugetiere vor. Auch in Rinderblut, Milch, obgleich in äusserst kleiner Menge, und in dem Fleische einiger Fische hat man es gefunden. Kreatinin.

Die Angabe von ST. JOHNSON, dass das Kreatinin des Harnes von dem durch Säuren aus Kreatin dargestellten verschieden ist, soll nach anderen (TOPPELIUS und POMMEREHNE, WOERNER und THELEN [5]) unrichtig sein.

Die Menge des Kreatinins im Menschenharne beträgt nach NEUBAUER für einen erwachsenen Mann bei normaler Harnmenge in 24 Stunden 0,6—1,3 g oder im Mittel 1 g. ST. JOHNSON [6]) fand 1,7—2,1 g in der Tagesmenge und ähnliche Werte erhielten auch v. HOOGENHUYZE und VERPLOEGH [7]). Die Menge des Kreatinins ist nach FOLIN [8]) bei fleischfreier Diät eine zwar für verschiedene Individuen etwas wechselnde, für dieselbe Person aber konstante Quantität, deren Tagesmenge er nie unter 1 g, oft aber zwischen 1,3—1,7 g fand. Säuglinge sondern ebenfalls Kreatinin, wenn auch nur in geringer Menge, ab (HOOGENHUYZE Grösse der Kreatininausscheidung.

[1]) Vergl. KULIABKO, MALYS Jahresb. **31**, S, 415; ERBEN, Zeitschr. f. physiol. Chem. **38**; FOLIN, ebenda **37**; GIES Journ. Amer. chem. Soc. **25**; HASKINS, Amer. Journ. of Physiol. **12**; LIPPICH, Zeitschr. f. physiol. Chem. **48** u. **52**.

[2]) NOLF, Zeitschr. f. physiol. Chem. **23**; MACLEOD u. HASKINS, Amer. Journ. of Physiol. **12** und Journ. of biol. Chem. **1**.

[3]) Zeitschr. f. physiol. Chem. **14**.

[4]) Journ. of biol. Chem. **3**.

[5]) STILLINGFLEET JOHNSON, Proc. Roy. Soc. **42** u. **43**; Chem. News **55**; TOPPELIUS u. POMMEREHNE, Arch. de Pharm. **234**; WOERNER, Arch. f. (Anat. u.) Physiol. 1898.

[6]) HUPPERT-NEUBAUER, Harnanalyse, 10. Aufl.

[7]) Zeitschr. f. physiol. Chem. **46**.

[8]) Amer. Journ. of Physiol. **13**; vergl. auch AF KLERCKER, HOFMEISTERS Beiträge **8**.

und Verploegh). Die Menge des Kreatininstickstoffes in Prozenten von dem Gesamtstickstoffe schwankt unter verschiedenen Verhältnissen, beträgt aber nach den Bestimmungen mehrerer Forscher als Mittel etwa 4,5—6 p. c.

Da die beiden Stoffe Kreatin und Kreatinin leicht ineinander übergehen, ist man lange allgemein der Ansicht gewesen, dass das Harnkreatinin aus dem Kreatin der Muskeln und anderer Organe entsteht. Über diese Frage ist man aber leider nicht einig. Folin fand in seinen Untersuchungen, dass von dem eingenommenen Kreatinin etwa 80 p. c. wieder ausgeschieden werden können, während das eingenommene Kreatin dagegen nicht als Kreatinin in den Harn übergeht, sondern zum Teil im Körper zurückgehalten und zum Teil als solches ausgeschieden wird. Ein intravitaler Übergang von Kreatin in Kreatinin wird ebenfalls von v. Klercker, Mellanby und Lefmann[1]) geleugnet, während er dagegen von Gottlieb und Stangassinger, S. Weber, v. Hoogenhuyze und Verploegh und Rothmann, zum Teil auf Grund von Autolyseversuchen (vergl. Kap. 11), angenommen wird. Nach v. Hoogenhuyze und Verploegh[2]) wird das im Körper gebildete Kreatin zum Teil oxydiert und zum Teil in Kreatinin übergeführt.

Übergang von Kreatin in Kreatinin.

Als Muttersubstanz der beiden Stoffe hat man in letzter Hand das Eiweiss, und zwar die Guanidingruppen desselben, anzusehen. Jaffé hat in der Tat gezeigt, was später auch Dorner[3]) bestätigen konnte, dass beim Kaninchen das Glykozyamin (Guanidinessigsäure) unter Anlagerung von Methyl zum Teil in Kreatin übergeht. Das Guanidin kommt im Eiweiss in dem Arginin vor: aber es ist auf Grund der Beobachtungen von Otori[4]) nicht unwahrscheinlich, dass in dem Eiweiss daneben auch andere Guanidingruppen enthalten sind. Jaffé findet es nun aus gewissen Gründen wahrscheinlich, dass nicht das Arginin sondern eher eine andere Guanidingruppe die Muttersubstanz des Kreatins ist. Unter allen Umständen hat man die Muttersubstanz des Kreatins, bezw. Kreatinins in dem Eiweiss zu suchen, und in dem vorigen (Kap. 11) sind Versuche von Seemann[5]) erwähnt worden, welche eine reichliche Kreatinbildung aus Eiweiss bei der Antolyse zeigen sollen.

Kreatin aus Glykozyamin.

Wenn also das Kreatinin (Kreatin) von dem Eiweisse stammt, so muss man jedoch, wie es scheint, zwischen Nahrungseiweiss und Körpereiweiss unterscheiden. Die Menge des Kreatinins ist nämlich zwar insoferne von der Nahrung abhängig, als sie von Fleischkost vermehrt wird; aber sonst ist sie, wie Folin gefunden und auch andere[6]) in der Hauptsache bestätigt haben, von der

Einfluss der Nahrung.

[1]) Folin, Hammarsten-Festschrift 1906; Klercker, Bioch. Zeitschr. **3**; Mellanby, Journ. of Physiol. **36**; Lefmann, Zeitschr. f. physiol. Chem. **57**.

[2]) Vergl. Fussnote 1, S. 545 und v. Hoogenhuyze u. Verploegh, Zeitschr. f. physiol. Chem. **59**.

[3]) Jaffé, Zeitschr. f. physiol. Chem. **48**; Dorner ebenda **52**.

[4]) Zeitschr. f. physiol. Chem. **42**, **43**.

[5]) l. c. Fussnote 1, S. 545.

[6]) Ausser den anderen oben zitierten Arbeiten vergl. man auch O. Closson, Amer. Journ. of Physiol. **16**.

Nahrung ziemlich unabhängig. Seine Ausscheidung geht also nicht der des Harnstoffes und des Gesamtstickstoffes parallel und ist dementsprechend im allgemeinen nicht grösser bei eiweissreicher als bei eiweissarmer Nahrung. Dagegen ist ihre Grösse, wie andere Verhältnisse zeigen, abhängig von der Intensität des Stoffwechsels in den Zellen, und das Kreatinin ist nach FOLIN ein Produkt des endogenen Eiweissstoffwechsels. Kreatinin und Nahrung.

Die Angaben über das Verhalten der Kreatininausscheidung zu der Arbeit sind sehr streitig. Nach VAN HOOGENHUYZE und VERPLOEGH, welche nach einer mehr zuverlässigen qantitativen Bestimmungmethode als ihre Vorgänger arbeiteten, verursacht die Muskelarbeit im allgemeinen keine vermehrte Kreatininausscheidung, und eine solche findet beim Menschen unter dem Einflusse der Arbeit erst dann statt, wenn der Körper gezwungen wird, nur auf Kosten der eigenen Gewebe zu leben. Ebenso fand S. WEBER[1]) nur bei hungernden Hunden eine absolute Vermehrung des ausgeschiedenen Kreatinins. Kreatinin und Arbeit.

Im Hunger hat man eine Abnahme des Kreatinins aber gleichzeitig auch eine vermehrte Ausscheidung von Kreatin bei Menschen (HOOGENHUYZE und VERPLOEGH, CATHCART, BENEDICT und MYERS) gefunden[2]). Über das Verhalten des Kreatinins in Krankheiten weiss man nur wenig, und die Angaben hierüber sind auch strittig. Bei Anämie und Kachexie soll die Kreatininausscheidung herabgesetzt und bei gesteigertem Stoffwechsel gesteigert sein. Dass das letztere wenigstens beim Fieber der Fall ist, scheint aus mehreren übereinstimmenden Beobachtungen hervorzugehen[3]). Bei Leberkrankheiten kann eine verminderte Kreatininauscheidung vorkommen, und in Fällen von Leberkarzinom hat man viel Kreatin im Harne gefunden (HOOGENHUYZE und VERPLOEGH, MELLANBY). Kreatinin in Hunger und Krankheiten.

Das Kreatinin kristallisiert in farblosen, stark glänzenden, monoklinischen Prismen, welche zum Unterschied von den Kreatinkristallen bei 100° C nicht durch Wasserverlust weiss werden. Es löst sich in etwa 11 Teilen kalten Wassers, leichter in warmem. In kaltem Alkohol ist es schwer löslich, die Angaben über seine Löslichkeit differieren aber etwas[4]). In warmem Alkohol löst es sich leichter. In Äther ist es fast ganz unlöslich. In alkalischer Lösung wird das Kreatinin, besonders leicht in der Wärme, in Kreatin übergeführt. Kreatinin.

Mit Chlorwasserstoffsäure gibt das Kreatinin eine leichtlösliche, kristallisierende Verbindung. Mit Mineralsäure angesäuerte Kreatininlösungen geben mit Phosphormolybdän- oder Phosphorwolframsäure kristallinische Niederschläge, welche selbst bei starker Verdünnung (1 : 10000) auftreten (KERNER, HOFMEISTER)[5]).

[1]) Arch. f. exp. Path. u. Pharm. **58**. Im übrigen findet man die Literatur bei HOOGENHUYZE u. VERPLOEGH, Zeitschr. f. physiol. Chem. **46**.

[2]) HOOGENHUYZE u. VERPLOEGH, Zeitschr. f. physiol. Chem. **57**; CATHCART, Bioch. Zeitschr. **6**; F. G. BENEDICT u. V. MYERS, Amer. Journ. of Physiol. **18**; JAFFÉ l. c.

[3]) Vergl. O. AF KLERCKER, Zeitschr. f. klin. Med. **68**.

[4]) Vergl. HUPPERT-NEUBAUER, 10. Aufl. und HOPPE-SEYLER u. THIERFELDER, Handb. 8. Aufl.

[5]) KERNER, PFLÜGERs Arch. **2**; HOFMEISTER, Zeitschr. f. physiol. Chem. **5**.

Von Merkurinitratlösung wird das Kreatinin wie der Harnstoff gefällt. Quecksilberchlorid fällt es ebenfalls. Aus einer verdünnten, erst mit Natriumazetat und dann mit Quecksilberchlorid versetzten Lösung scheiden sich nach einiger Zeit glasglänzende Kugeln von der Zusammensetzung $4(C_4H_7N_3O \,.\, HCl \,.\, HgO)\, 3\, HgCl_2$ ab (St. Johnson). Unter den Verbindungen des Kreatinins ist diejenige mit Chlorzink, das Kreatininchlorzink, $(C_4H_7N_3O)_2ZnCl_2$, von besonderer Bedeutung gewesen. Diese Verbindung erhält man, wenn man eine genügend konzentrierte Lösung von Kreatinin in Alkohol mit einer konzentrierten, möglichst schwach sauren Lösung von Chlorzink versetzt. Freie Mineralsäure, welche die Verbindung löst, darf nicht zugegen sein; ist dies der Fall, so setzt man Natriumazetat zu. In unreinem Zustande, wie es gewöhnlich aus dem Harne erhalten wird, stellt das Kreatininchlorzink ein sandiges, gelbliches Pulver dar, welches unter dem Mikroskope gesehen aus feinen Nadeln besteht, welche, konzentrisch gruppiert, meistens vollständige Rosetten oder gelbe Kügelchen bilden oder auch zu Büscheln oder mit den kurzen Stielen aneinander gelagerten Pinseln gruppiert sind. Bei langsam stattfindender Kristallisation und bei grösserer Reinheit können mehr deutlich prismatische Kristalle erhalten werden. Die Verbindung ist schwer löslich in Wasser.

Kreatininchlorzink.

Das Kreatinin wirkt reduzierend. Quecksilberoxyd wird zu metallischem Quecksilber reduziert, und es entstehen dabei Oxalsäure und Methylguanidin (Methyluramin). Das Kreatinin reduziert auch Kupferoxydhydrat in alkalischer Lösung zu einer farblosen, löslichen Verbindung, und erst bei anhaltendem Kochen mit überschüssigem Kupfersalz soll freies Oxydul entstehen. Das Kreatinin stört also die Trommersche Zuckerprobe, teils weil es reduzierend wirkt und teils weil es das Kupferoxydul in Lösung halten kann. Die Verbindung mit Kupferoxydul ist in gesättigter Sodalösung nicht löslich, und wenn man in einer kalt gesättigten Sodalösung ein wenig Kreatinin löst und darauf einige Tropfen Fehling scher Lösung zusetzt, scheidet sich deshalb auch nach dem Erwärmen auf 50—60° C beim Erkalten die weisse Verbindung flockig aus (Reaktion von Maschke)[1]). Eine alkalische Wismutlösung (vergl. die Zuckerproben weiter unten) wird dagegen von dem Kreatinin nicht reduziert.

Reduzierende Wirkung des Kreatinins.

Eine wässerige Lösung des Kreatinins wird von Pikrinsäure gefällt. Der Niederschlag besteht, nach dem Umkristallisieren aus heissem Wasser, aus dünnen, seideglänzenden hellgelben Nadeln (Jaffé). Setzt man zu dem Harne Pikrinsäure (für je 100 ccm Harn 20 ccm einer 5prozentigen Lösung von Pikrinsäure in Alkohol), so fällt das Kreatinin als ein Doppelpikrat von Kreatinin und Kalium aus (Jaffé). Versetzt man eine Kreatininlösung (oder auch Harn) mit etwas wässeriger Pikrinsäurelösung und verdünnter Natronlange, so tritt sogleich schon bei Zimmertemperatur eine, mehrere Stunden anhaltende rote Färbung auf, welche durch Säurezusatz in Gelb übergeht (Reaktion von Jaffé)[2]). Azeton

Kreatininreaktionen.

[1]) Zeitschr. f. anal. Chem. **17**.

[2]) Zeitschr. f. physiol. Chem. **10**.

gibt eine mehr rotgelbe Farbe. Traubenzucker gibt mit dem Reagenze erst in der Wärme eine rote Färbung. Setzt man einer verdünnten Kreatininlösung (oder auch dem Harne) einige Tropfen einer frisch bereiteten, stark verdünnten Nitroprussidnatriumlösung (spez. Gewicht 1,003) und dann einige Tropfen Natronlauge zu, so wird die Flüssigkeit rubinrot, aber binnen kurzem wieder gelb (Reaktion von Weyl)[1]). Neutralisiert man die abgekühlte, gelb gewordene Lösung mit Essigsäure, so scheidet sich nach Umrührung ein kristallinischer Niederschlag von einer Nitrosoverbindung ($C_4H_6N_4O_2$) des Kreatinins ab (Kramm)[2]). Versetzt man dagegen die gelb gewordene Lösung mit überschüssiger Essigsäure und erhitzt, so färbt sie sich erst grünlich und dann blau (Salkowski)[3]). Zuletzt entsteht ein Niederschlag von Berlinerblau. Kreatininreaktionen.

Eine, der nun beschriebenen ähnelnde Reaktion, welche, wenn nicht ausschliesslich (Arnold) jedenfalls besonders (Holobut) nach Einnahme von Eiweissnahrung oder Fleischsuppe auftritt und welche nicht von Kreatinin herrühren soll, ist die Arnoldsche Reaktion[4]). Man versetzt 10—20 cm Harn mit einem Tropfen einer 4-prozentigen Nitroprussidnatriumlösung und darauf mit 5—10 ccm einer 5-prozentigen Natron- oder Kalilauge. Es tritt zuerst ein kräftiges und reines Violett, mit einem Absorptionsstreifen zwischen D u. E, auf, welches dann in Purpurrot und darauf durch Braunrot in Gelb übergeht. Auf Zusatz von Essigsäure geht die violette resp. purpurrote Farbe in Blau über, welches bald verblasst und zuletzt in Blassgelb übergeht. Von der Kreatininreaktion unterscheidet sie sich durch Farbe und Absorptionsband, wie auch dadurch, dass die erstere für ihr Zustandekommen mehr Nitroprussidnatrium erfordert. Reaktion von Arnold.

Zur Darstellung von Kreatinin aus dem Harne stellt man gewöhnlich erst Kreatininchlorzink nach der Methode von Neubauer[5]) dar. Man kann als Fällungsmittel auch Quecksilberchloridlösung verwenden, entweder nach dem Vorgange von Maly oder von St. Johnson[6]).

Das beste Verfahren zur Darstellung des Kreatinins ist nach Folin[7]) folgendes. Das Kreatinin wird zuerst mit Pikrinsäure als das Doppelpikrat von Kreatinin und Kalium nach Jaffé ausgefällt und dann der Niederschlag noch feucht mit $KHCO_3$ und Wasser zerlegt. Die Lösung, welche das Kreatinin neben Kaliumkarbonat und kleinen Mengen Verunreinigungen enthält, wird mit Schwefelsäure neutralisiert und das Sulfat mit Alkohol gefällt. Das Kreatinin wird nun in das Chlorzinkdoppelsalz übergeführt und das letztere mit feuchtem Bleihydroxyd zerlegt. Nach Entfernung des Bleies enthält die Lösung ein Gemenge von Kreatinin und Kreatin, welch letzteres durch 48-stündiges Erwärmen mit Normal-Schwefelsäure vollständig in Kreatinin übergeführt wird. Nach genauer Neutralisation mit Barythydratlösung wird zur Kristallisation konzentriert. Darstellung nach Folin.

Die quantitative Bestimmung des Kreatinins geschah bisher allgemein nach der zur Darstellung desselben verwendeten Neubauerschen Methode, am einfachsten mit den von Salkowski[8]) angegebenen Modifikationen. Da aber diese Methode nunmehr weniger gebräuchlich ist, wird bezüglich derselben auf die Handbücher hingewiesen.

[1]) Ber. d. d. chem. Gesellsch. **11**.
[2]) Zentralbl. f. d. med. Wiss. 1897.
[3]) Zeitschr. f. physiol. Chem. **4**.
[4]) V. Arnold ebenda **49**; Th. Holobut ebenda **56**.
[5]) Annal. d. Chem. u. Pharm. **119**.
[6]) Maly, Annal. d. Chem. u. Pharm. **159**; Johnson, Proc. Roy. Soc. **43**.
[7]) Zeitschr. f. physiol. Chem. **41**.
[8]) Zeitschr. f. physiol. Chem. **10** u. **14**.

Die Methode von Folin[1]) ist ein kolorimetrisches Verfahren, welches auf der Jaffé'schen Pikrinsäurereaktion basiert und dessen Prinzip das folgende ist. 10 ccm Harn werden in einen Messkolben von 500 ccm Raumumfang abgemessen und mit 15 ccm 1,2 prozentiger Pikrinsäurelösung und 5 ccm 10 prozentiger Natronlauge versetzt. Nach Umschütteln und ruhigem Stehen während 5 Minuten wird mit Wasser bis zu 500 ccm aufgefüllt und gemischt. Diese Lösung wird nun im Duboscq'schen Kolorimeter mit einer $^1/_2$ Normallösung von Kaliumbichromat verglichen. Die letztgenannte Lösung hat in einer Dicke von 8 mm genau dieselbe Intensität der Farbe, wie eine 8,1 mm dicke Schicht einer Lösung von 10 mgm Kreatinin, welche nach Zusatz von 15 ccm Pikrinsäurelösung und 5 ccm Natronlauge bis auf 500 ccm verdünnt worden ist. Die Berechnung ist einfach. Wenn z. B. in einem Falle die Harnprobe in einer 7,2 mm dicken Schicht dieselbe Farbe wie die Chromatlösung in einer 8 mm dicken Schicht gibt, ist der Kreatiningehalt in 10 ccm Harn $= \frac{8,1}{7,2} \times 10$ oder 11,25 mgm. Diese Methode ist von vielen anderen geprüft worden und hat als zuverlässig sich bewährt.

Kreatininbestimmung nach Folin.

Dieselbe Methode dient auch zur Bestimmung des Kreatins, welches zu dem Ende durch Erwärmen mit verdünnter Mineralsäure erst in Kreatinin übergeführt wird. Die Kreatinmenge ergibt sich als Differenz zwischen den vor und nach der Säurebehandlung erhaltenen Kreatininwerten. Nähere Vorschriften findet man in den in dem Vorigen zitierten Arbeiten von Folin, v. Hoogenhuyze und Verploegh, Gottlieb und Stangassinger.

Kreatinbestimmung.

Bezüglich anderer Methoden wird auf die Arbeiten von Kolisch und Gregor[2]) hingewiesen.

Xanthokreatinin, $C_5H_{10}N_4O$. Diesen, zuerst von Gautier aus Fleischextrakt dargestellten Stoff hat Monari im Hundeharne nach Injektion von Kreatinin in die Leibeshöhle und ebenso im Harne von Menschen nach mehrere Stunden anhaltenden, anstrengenden Märschen gefunden. Nach Colasanti kommt es in verhältnissmäsig reichlicher Menge im Löwenharne vor. Stadthagen[3]) hält das aus Menschenharn nach Muskelanstrengung isolierte Xanthokreatinin für unreines Kreatinin.

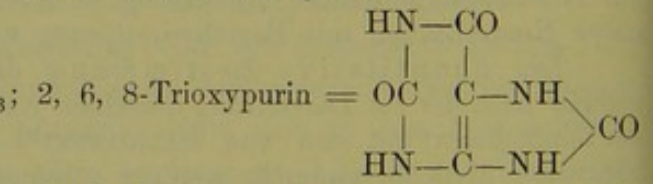
Xanthokreatinin.

Das Xanthokreatinin stellt schwefelgelbe, cholesterinähnliche, dünne Blättchen von bitterem Geschmack dar. Es löst sich in kaltem Wasser und in Alkohol, liefert eine kristallisierende Verbindung mit Salzsäure und gibt Doppelverbindungen mit Gold- und Platinchlorid. Mit Chlorzink gibt es eine in feinen Nadeln kristallisierende Verbindung. Es wirkt giftig.

Methylguanidin ist nach Achelis, Kutscher und Lohmann ein in kleiner Menge vorkommender, regelmässiger Bestandteil des Harnes von Mensch, Pferd und Hund. Von Engeland[4]) wurde es neben Dimethylguanidin im Harne gefunden.

Methylguanidin.

Harnsäure, Ur, $C_5H_4N_4O_3$; 2, 6, 8-Trioxypurin =



ist von Horbaczewski synthetisch durch Zusammenschmelzen von Harnstoff und Glykokoll und ferner durch Erhitzen von Trichlormilchsäureamid mit über-

[1]) Zeitschr. f. physiol. Chem. **41**.

[2]) Kolisch, Zentralbl. f. innere Med. 1895; Gregor, Zeitschr. f. physiol. Chem. **31**.

[3]) Gautier, Bull. de l'acad. d. méd. (2) **15** und Bull. soc. chim. (2) **48**; Monari, Malys Jahresb. **17**; Colasanti, Arch. ital. de Biol. **15**, Fasc. 3; Stadthagen, Zeitschr. f. klin. Med. **15**.

[4]) Achelis, Zentralbl. f. Physiol. **20**, S. 455 und Zeitschr. f. physiol. Chem. **50**; Kutscher u. Lohmann ebenda **49**; R. Engeland ebenda **57**.

schüssigem Harnstoff dargestellt worden. Behrend und Roosen stellte sie aus Isodialursäure und Harnstoff dar; sie entsteht ferner leicht aus Isoharnsäure durch Kochen mit Salzsäure (E. Fischer und Tüllner), und endlich haben E. Fischer und Ach[1]) aus Pseudoharnsäure durch Erhitzen mit Oxalsäure auf 145° Harnsäure darstellen können. Harnsäure.

Bei starkem Erhitzen zersetzt sich die Harnsäure unter Bildung von Harnstoff, Zyanwasserstoff, Zyanursäure und Ammoniak. Beim Erhitzen mit konzentrierter Salzsäure im zugeschmolzenen Rohre auf 170° C spaltet sie sich in Glykokoll, Kohlensäure und Ammoniak. Bei Einwirkung oxydierender Agenzien findet eine Spaltung und Oxydation statt, und es entstehen dabei entweder Mono- oder Diureide. Bei der Oxydation mit Bleihyperoxyd entstehen Kohlensäure, Oxalsäure, Harnstoff und Allantoin, welch letzteres Glyoxyldiureid ist (vergl. unten). Bei der Oxydation mit Salpetersäure entstehen zunächst in der Kälte Harnstoff und ein Monoureid, der Mesoxalyharnstoff oder das Alloxan: $C_5H_4N_4O_3 + O + H_2O = C_4H_2N_2O_4 + (NH_2)_2CO$. Beim Erwärmen mit Salpetersäure liefert das Alloxan Kohlensäure und Oxalylharnstoff oder Parabansäure, $C_3H_2N_2O_3$. Durch Aufnahme von Wasser geht die Parabansäure in die in dem Harne spurenweise vorkommende Oxalursäure, $C_3H_4N_2O_4$, über, welche ihrerseits leicht in Oxalsäure und Harnstoff sich spaltet. In alkalischer Lösung kann aus der Harnsäure unter Aufnahme von Wasser- und Sauerstoff eine neue Säure, die Uroxansäure, $C_5H_8N_4O_6$, die dann in Oxonsäure, $C_4H_5N_3O_4$, übergehen kann[2]), entstehen. Die Harnsäure kann auch, wie zuerst von F. und L. Sestini, sowie von Gerard gezeigt wurde, einer bakteriellen Gärung unter Harnstoffbildung unterliegen. Nach Ulpiani und Cingolani[3]) soll die Harnsäure hierbei quantitativ in Harnstoff und Kohlensäure nach der Gleichung: $C_5H_4N_4O_3 + 2H_2O + 3O = 3CO_2 + 2CO(NH_2)_2$ zerfallen. Zersetzungs- und Oxydationsprodukte.

Die Harnsäure kommt am reichlichsten in dem Harne der Vögel und der beschuppten Amphibien vor, bei welchen Tieren die Hauptmasse des Stickstoffes in dieser Form im Harne erscheint. Im Harne der fleischfressenden Säugetiere kommt die Harnsäure häufig vor, fehlt aber bisweilen vollständig. Im Harne der Pflanzenfresser kommt sie regelmässig, obwohl nur spurenweise, in dem Harne des Menschen dagegen in zwar grösserer, aber jedenfalls nur geringer und schwankender Menge vor. Die Harnsäure ist auch spurenweise in mehreren Organen oder Geweben, wie Milz, Lungen, Herz, Pankreas, Leber (besonders bei Vögeln) und Gehin gefunden worden. Im Vogelblute soll sie regelmässig vorkommen. Im Menschenblute kommt sie unter normalen Verhältnissen nicht Vorkommen der Harnsäure.

[1]) Horbaczewski, Monatsh. f. Chem. **6** u. **8**; Behrend u. Roosen, Ber. d. d. chem. Gesellsch. **21**; Fischer u. Tüllner ebenda **35**; Fischer u. Ach ebenda **28**.

[2]) Vergl. Sundwik, Zeitschr. f. physiol. Chem. **20** u. **41**, auch Behrend, Annal. d. Chem. u. Pharm. **333**.

[3]) Vergl. Chem. Zentralbl. 1903, II, wo auch die anderen Forscher zitiert sind und Zentralbl. f. Physiol. **19**.

oder höchstens spurenweise vor. Unter pathologischen Verhältnissen ist sie im Blute bei Pneumonie und Nephritis, besonders aber bei Leukämie und bisweilen auch bei Arthritis gefunden worden. Harnsäure kommt übrigens in reichlicher Menge in Gichtknoten, gewissen Harnkonkrementen und im Guano vor. Im Harne der Insekten und einiger Schnecken, wie auch in den Flügeln einiger Schmetterlinge, deren weisse Farbe sie bedingt, ist sie auch nachgewiesen worden (Hopkins)[1]).

Grösse der Ausscheidung.

Die Menge der mit dem Harne ausgeschiedenen Harnsäure ist beim Menschen bedeutenden Schwankungen unterworfen, beträgt aber bei gemischter Kost im Mittel 0,7 g pro 24 Stunden. Das Verhältnis der Harnsäure zum Harnstoff bei gemischter Kost schwankt ebenfalls sehr bedeutend, wird aber gewöhnlich als Mittel gleich 1:50 bis 1:70 gesetzt. Bei Neugeborenen und in den ersten Lebenstagen ist die Harnsäureausscheidung relativ reichlicher, und die Relation Harnsäure: Harnstoff hat man gleich 1 : 6,42—17,1 gefunden.

Einfluss der Nahrung.

Während man früher der Eiweissnahrung eine die Harnsäureausscheidung steigernde Wirkung zuschrieb, ist es nunmehr durch die Untersuchungen von Hirschfeld, Rosenfeld und Orgler, Sivén, Burian und Schur[2]) und vielen anderen festgestellt worden, dass eine eiweissreiche Nahrung nicht an und für sich, sondern nur in dem Masse, wie sie Nukleine oder Purinkörper enthält, die Harnsäureausscheidung wesentlich erhöht. Hierdurch erklärt sich auch die recht allgemeine Angabe, dass die Menge der ausgeschiedenen Harnsäure bei vegetabilischer Nahrung kleiner als bei Fleischnahrung ist, wo ihre Menge bis auf 2 g und darüber pro 24 Stunden ansteigen kann[3]).

Harnsäureausscheidung.

Ganz ohne Einfluss auf die Harnsäureausscheidung ist jedoch auch die purinfreie Nahrung nicht, indem nämlich bei purinfreier Kost die Menge der ausgeschiedenen Harnsäure etwas grösser als im Hunger ist. Hirschstein erklärt dies durch die Absonderung purinhaltiger Sekrete infolge der Verdauung, eine Erklärung, welcher Brugsch und Schittenhelm[4]) dagegen nicht beipflichten können. Arbeit und Ruhe scheinen keinen bestimmten Einfluss auf die Harnsäureauscheidung auszuüben, wogegen nach übereinstimmenden Angaben von Sivén und Leathes[5]) die Ausscheidung in der Nacht geringer als in den Vormittagsstunden zu sein scheint.

---

[1]) Phil. Trans. Roy. Soc. **186**, B, S. 661.

[2]) Man vergl. die ausführliche Literaturübersicht bei Wiener, Die Harnsäure in: Ergeb. d. Physiol. **1**, Abt. 1, 1902.

[3]) Ranke, Beobacht. u. Vers. über die Ausscheid. der Harnsäure etc., München 1858; Mares, Zentralbl. f. d. med. Wiss. 1888; Horbaczewski, Wien. Sitz.-Ber. **100**, Abt. 3. Rücksichtlich der Wirkung verschiedener Kost vergl. man, ausser den oben zitierten Verff., besonders A. Herrmann, Abhängigkeit der Harnsäureausscheidung von Nahrungs- und Genussmitteln etc., Deutsch. Arch. f. klin. Med. **43**, Camerer, Zeitschr. f. Biol. **33** und Folin, Amer. Journ. of Physiol. **13**.

[4]) Zeitschr. f. exp. Path. u. Ther. **4**; L. Hirschstein, Arch. f. exp. Path. u. Pharm. **57**.

[5]) Sivén, Skand. Arch. f. Physiol. **11**; Leathes, Amer. Journ. of Physiol. **35**.

Über den Einfluss von anderen Umständen wie auch von verschiedenen Stoffen auf die Harnsäureausscheidung sind die Angaben sehr widersprechend, was teils daher rührt, dass die älteren Untersuchungen nach einer ungenauen Methode (der Methode von HEINTZ) ausgeführt wurden, und teils daher, dass die Grösse der Harnsäureausscheidung auch von individuellen Verschiedenheiten abhängig ist. So gehen z. B. die Angaben über die Wirkung des Wassertrinkens [1]) und die Wirkung der Alkalien [2]) sehr auseinander. Gewisse Arzneimittel, wie Chinin und Atropin, vermindern, andere dagegen, wie das Pilokarpin und, wie es scheint, auch die Salizylsäure [3]), vermehren die Harnsäureausscheidung. Wirkung verschiedener Umstände auf die Harnsäureausscheidung.

Über das Verhalten der Harnsäureausscheidung in Krankheiten sind die Angaben ebenfalls recht strittig [4]). Sicher ist es jedenfalls, dass sie nach einem reichlichen Zerfalle von kernhaltigen Zellen wie in der Pneumonie nach der Krise und bei der Leukämie vermehrt ist. In der Leukämie ist in den meisten Fällen die Ausscheidung sowohl absolut wie im Verhältnis zu der des Harnstoffes gesteigert, und das Verhältnis zwischen Harnsäure und Harnstoff (Gesamtstickstoff in Harnstoff umgerechnet) kann in der lienalen Leukämie sogar auf 1 : 9 heraufgehen, während es im normalen Zustande nach den Angaben verschiedener Forscher gleich 1 : 50 bis 70 bis 100 ist. Auch bezüglich des Verhaltens der Harnsäure in der Gicht differieren die Angaben recht bedeutend. Dass das Blut bei der Gicht Harnsäure enthält, ist wiederholt behauptet oder gezeigt worden, und man findet sie daselbst auch bei purinfreier Kost (BRUGSCH und SCHITTENHELM). Nach den umfassenden Untersuchungen von BRUGSCH und SCHITTENHELM [5]) soll die endogene Harnsäureausscheidung (vergl. unten) bei der chronischen Gicht nicht höher, sondern umgekehrt niedriger als normalerweise sein, und die Gicht ist sowohl von einer herabgesetzten enzymatischen Harnsäurebildung wie von einer verminderten enzymatischen Harnsäurezerstörung charakterisiert. Das letztere Moment soll das Auftreten der Harnsäure im Blute und ihre Anhäufung in gewissen Geweben bedingen. Harnsäure in Krankheiten.

Die Entstehung der Harnsäure im Organismus. Nachdem HORBACZEWSKI als erster gezeigt hatte, dass aus nukleinreicher Milzpulpa und aus Nukleinen Harnsäure durch Oxydation ausserhalb des Organismus entstehen kann, zeigte er ferner, dass auch das Nuklein nach Einverleibung in den Tierkörper eine vermehrte Harnsäureausscheidung bewirkt. Diese Beobachtungen sind dann durch die Arbeiten einer grossen Anzahl von Forschern bestätigt und erweitert worden, und es steht nunmehr fest, dass Harnsäure sowohl ausserhalb Harnsäure aus Nukleinen.

[1]) Vergl. SCHÖNDORFF, PFLÜGERs Arch. **46**, wo man die einschlägige Literatur findet.

[2]) Vergl. CLAR, Zentralbl. f. d. med. Wiss. 1888; HAIG, Journ. of Physiol. **8** und A. HERRMANN, Deutch. Arch. f. klin. Med. **43**.

[3]) Vergl. BOHLAND, zit. nach. MALYS Jahresb. **26**; SCHREIBER u. ZAUDY ebenda **30**.

[4]) Bezüglich der umfangreichen Literatur über die Harnsäureausscheidung in Krankheiten muss auf grössere Werke über innere Krankheiten hingewiesen werden.

[5]) Zeitschr. f. exp. Path. u. Ther. **4**.

wie innerhalb des Tierkörpers aus Purinbasen entstehen kann, und ferner, dass die nukleinreiche Nahrung (namentlich die Thymusdrüse) die Ausscheidung der Harnsäure und der Purinbasen (Alloxurbasen) erhöht[1]). Die ursprüngliche Ansicht von Horbaczewski, dass die Nukleine nicht direkt, sondern indirekt durch die von ihnen hervorgerufene Leukozytose mit nachfolgendem Zerfall der Leukozyten die vermehrte Harnsäureausscheidung bewirken, hat man jedoch allgemein verlassen. Nunmehr nimmt man eine direkte Entstehung der Harnsäure aus den Nukleinen durch Überführung der Purinbasen der letzteren in Harnsäure allgemein an.

Harnsäure aus Nukleinen.

Den Ursprung der Harnsäure, insoferne als es um ihre Entstehung aus Nukleinbasen sich handelt, hat man also teils in den Nukleinen der zerfallenen Körperzellen und teils in den mit der Nahrung eingeführten Nukleinen oder freien Purinbasen zu suchen. Man kann also mit Burian und Schur[2]) für die Harnsäure wie für die Harnpurine überhaupt (sämtliche Purinstoffe im Harne, die Harnsäure mit inbegriffen) zwischen einem endogenen und exogenen Ursprunge unterscheiden. Die Menge der endogen entstandenen Harnpurine suchten Burian und Schur durch eine sonst völlig hinreichende, aber möglichst purinfreie Nahrung beim Menschen festzustellen, und sie fanden, dass dieser Wert für jedes Individuum eine konstante Grösse darstellt, während er dagegen für verschiedene Individuen ein wechselnder ist. Zu ähnlichen Schlussfolgerungen führen auch die Beobachtungen von Sivén, Rockwood[3]) und vielen anderen. Einige Forscher sind allerdings zu in einzelnen Teilen etwas abweichenden Resultaten gelangt oder geben den Beobachtungen eine andere Deutung. Dies ändert aber nicht das Wesentliche, nämlich, dass die aus Nukleinen stammende Harnsäure teils einen endogenen und teils einen exogenen Ursprung hat und dass die Menge der endogen gebildeten Harnsäure nur äusserst wenig von dem Eiweissgehalte der Nahrung abhängig ist.

Endogene und exogene Harnpurine.

Bei dem Menschen und den Säugetieren stammt, wenn nicht alle, jedenfalls die unverhältnismässig grösste Menge der Harnsäure aus dem Nuklein, bezw. den Purinbasen. Diese Harnsäurebildung scheint enzymatischer Natur zu sein. Nachdem die Fähigkeit gewisser Organe, wie Leber und Milz, die Oxypurine bei Gegenwart von Sauerstoff in Harnsäure umzuwandeln, schon von Horbaczewski, Spitzer und Wiener[4]) gezeigt worden war, haben in neuerer Zeit namentlich Schittenhelm, Burian, Jones und Partridge[5]) durch ein-

Harnsäurebildung aus Purinbasen.

[1]) Da der Umfang dieses Buches eine Wiedergabe der zahlreichen Arbeiten über diesen Gegenstand nicht gestattet, wird hier auf die Arbeit von Wiener über die Harnsäure, Ergebn. d. Physiol. **1**, Abt. 1, 1902, hingewiesen.

[2]) Pflügers Arch. **80**, **87**, **94**.

[3]) Sivén l. c.; Rockwood, Amer. Journ. of Physiol. **12**.

[4]) Vergl. Fussnote 1.

[5]) Schittenhelm, Zeitschr. f. physiol. Chem. **42**, **43**, **45**, **46**, **57**, mit J. Schmid ebenda **50** und Zeitschr. f. exp. Path. u. Ther. **4**; Burian, Zeitschr. f. physiol. Chem. **43**; Jones u. Partridge ebenda **42**; Jones mit Winternitz ebenda **44** u. **60**; Jones ebenda **45**, mit Austrian ebenda **48**.

gehende Untersuchungen gezeigt, dass hierbei verschiedenartige Enzyme zusammenwirken. Durch die zwei Amidasen (Desamidierungsenzyme) „Adenase" und „Guanase" werden hierbei das Adenin und Guanin in Hypoxanthin, bezw. Xanthin übergeführt, und aus dem letzteren entsteht durch ein Oxydationsenzym, von Burian „Xanthinoxydase" genannt, die Harnsäure. Bei der Entstehung der letzteren aus den Nukleoproteiden hat man also einen stufenweisen Abbau dieser Stoffe durch verschiedene Enzyme, Proteasen, Nukleasen und Desamidasen anzunehmen. Die Desamidasen scheinen in den meisten Organen vorhanden zu sein und über ihre Verbreitung liegen zahlreiche Untersuchungen besonders von Jones und Schittenhelm und ihren Mitarbeitern[1]) vor. Die Verbreitung ist nicht bei allen Tieren dieselbe, die Angaben hierüber sind indessen etwas strittig, und Schittenhelm findet es sogar nicht sicher bewiesen, dass Guanase und Adenase zwei verschiedene Enzyme sind. Für eine Nichtidentität der beiden Amidasen sprechen jedoch mehrere Gründe. Enzymatische Harnsäurebildung.

Bei den Vögeln liegen wie es scheint die Verhältnisse anders als bei Säugetieren. Dass bei den Vögeln ein Teil der Harnsäure aus Purinkörpern entstehen kann, hat v. Mach[2]) gezeigt. Die Hauptmenge der Harnsäure wird aber bei ihnen anscheinend durch eine Synthese gebildet.

Durch die Zufuhr von Ammoniaksalzen wird die Harnsäurebildung bei Vögeln vermehrt (v. Schröder), und in derselben Weise wirkt bei ihnen auch der Harnstoff (Meyer und Jaffé). Nach Exstirpation der Leber bei Gänsen beobachtete Minkowski eine sehr bedeutende Abnahme der Harnsäureausscheidung, während die Ausscheidung des Ammoniaks in entsprechendem Grade vermehrt war, was für eine Beteiligung des Ammoniaks an der Harnsäurebildung bei Vögeln spricht. Minkowski hat ferner nach der Leberexstirpation auch reichliche Mengen Milchsäure im Harne der Tiere gefunden, und es wird hierdurch wahrscheinlich, dass bei den Vögeln die Harnsäure in der Leber aus Ammoniak und Milchsäure gebildet wird, wenn auch, wie Salaskin und Zaleski und Lang gezeigt haben, das nach der Leberexstirpation Primäre eine vermehrte Milchsäurebildung ist, die ihrerseits zu einer vermehrten Ausscheidung von Ammoniak (als Neutralisationsammoniak) führt. Den direkten Beweis für eine Harnsäurebildung aus Ammoniak und Milchsäure in der Vogelleber haben Kowalewsky und Salaskin[3]) mittelst Durchblutungsversuche an der überlebenden Gänseleber geliefert. Sie beobachteten nämlich eine verhältnismässig reichliche Harnsäurebildung nach Zufuhr von Ammoniumlaktat und in noch höherem Grade nach Argininzufuhr. Als das Material, aus welchem die Harnsäure durch Synthese in der Leber entstehen kann, bezeichnen sie auch nicht nur das Ammonium- Harnsäurebildung bei Vögeln.

[1]) Vergl. Fussnote 5, S. 666. Vergl. auch Mendel u. Mitchell, Amer. Journ. of Physiol. **20**.

[2]) Arch. f. exp. Path. u. Pharm. **24**.

[3]) v. Schroeder, Zeitschr. f. physiol. Chem. **2**; Meyer u. Jaffé, Ber. d. d. chem. Gesellsch. **10**; Minkowski, Arch. f. exp. Path. u. Pharm. **21** u. **31**; Salaskin u. Zaleski, Zeitschr. f. physiol. Chem. **29**; Lang ebenda **32**; Kowalewsky u. Salaskin ebenda **33**.

laktat sondern auch die Aminosäuren. Dass die letzteren, wie z. B. Leuzin, Glykokoll und Asparaginsäure, die Harnsäureausscheidung bei Vögeln vermehren können, hat schon früher v. KNIERIEM[1]) gezeigt.

Harnsäuresynthesen.

Die Möglichkeit einer Harnsäurebildung mittelst der Milchsäure hat in anderer Weise WIENER[2]) bewiesen, nämlich durch Fütterungsversuche an Vögeln mit Harnstoff und Milchsäure und verschiedenen anderen stickstofffreien Substanzen, Oxy-, Keton- und zweibasischen Säuren der aliphatischen Reihe. Am wirksamsten als Harnsäurebildner erwiesen sich zweibasische Säuren mit einer Kette von 3 Kohlenstoffatomen oder deren Ureide, und WIENER ist daher der Ansicht, dass die wirksamen Substanzen erst in zweibasische Säuren übergeführt werden müssen. Durch Anlagerung eines Harnstoffrestes entsteht dann nach ihm das entsprechende Ureid, aus welchem darauf durch Anlagerung eines zweiten Harnstoffrestes die Harnsäure hervorgeht.

Unter den geprüften Substanzen zeigten sich indessen bei Versuchen mit isolierten Organen nur die Tartronsäure und deren Ureid, die Dialursäure, als wirksam, und WIENER nimmt deshalb ferner an, dass die anderen Säuren erst durch Oxydation oder Reduktion in Tartronsäure übergehen müssen. Aus der Milchsäure, $CH_3 . CH(OH) . COOH$, entsteht also zuerst Tartronsäure, $COOH . CH(OH) . COOH$. Durch Anlagerung eines Harnstoffrestes würde dann Dialursäure $CO\langle{}^{NH-CO}_{NH-CO}\rangle CHOH$ und aus der letzteren durch Anlagerung noch eines zweiten Harnstoffrestes Harnsäure hervorgehen.

Harnsäuresynthesen.

Gegenüber den nun erwähnten Beobachtungen und Ansichten ist jedoch zu bemerken, dass in neuerer Zeit FRIEDMANN und H. MANDEL[3]) in Durchblutungsversuchen an Gänselebern zu anderen Resultaten gekommen sind. Sie fanden allerdings einen vermehrten Harnsäuregehalt des ohne irgend einen Zusatz durchgeleiteten Blutes, fanden aber keine Steigerung der Harnsäuremenge, wenn sie Blut durchleiteten, welches mit Harnstoff allein oder mit solchem und milchsaurem oder malonsaurem Natron versetzt war. Weitere Versuche müssen diesen Widerspruch aufklären.

Harnsäuresynthese bei Menschen.

Inwieweit eine Harnsäuresynthese auch bei Menschen und Säugetieren vorkommt, lässt sich noch nicht sicher sagen. WIENER hat teils Versuche mitgeteilt, welche eine synthetische Harnsäurebildung in der isolierten Säugetierleber wahrscheinlich machen sollen, und teils hat er an Menschen nach Verfütterung von Milchsäure und Dialursäure eine (allerdings nur geringfügige) Steigerung der Harnsäureausscheidung erzielt. Dem gegenüber konnte W. PFEIFFER[4]) nach Verfütterung von Malon- und Tartronamid an Affen wie von Tartronsäure und Pseudoharnsäure an Affen und Menschen keine vermehrte Harnsäureausscheidung beobachten, und er findet eine Harnsäuresynthese bei Säugetieren und Menschen sehr zweifelhaft. Auch nach BURIAN[5]) gibt es keine Beweise für eine synthetische Harnsäurebildung in der Säugetierleber. Dialursäure und Tartronsäure bewirken nach ihm in Auszügen von Rindslebern keine merkliche Harnsäurebildung bei Abwesenheit von Purinbasen; dagegen können sie die

[1]) Zeitschr. f. Biol. **13**.

[2]) HOFMEISTERS Beiträge **2**, vergl. auch Arch. f. exp. Path. u. Pharm. **42** und Ergebn. d. Physiol. **1**, Abt. 1, 1902.

[3]) Arch. f. exp. Path. u. Pharm. 1908, Suppl. SCHMIEDEBERG-Festschr.

[4]) HOFMEISTERS Beiträge **10**.

[5]) Zeitschr. f. physiol. Chem. **43**.

enzymatische Purinbasenoxydation beschleunigen, und hierauf beruht nach ihm vielleicht eine etwaige Steigerung der Harnsäureausscheidung.

Das Organ der synthetischen Harnsäurebildung bei Vögeln scheint die Leber zu sein; und der Umstand, dass es MINKOWSKI[1]) gelungen ist, durch Leberexstirpation die Harnsäurebildung aufzuheben, spricht dafür, dass die Leber das einzige bei dieser Synthese beteiligte Organ ist. Falls eine Harnsäuresynthese auch bei Menschen und Säugetieren vorkommt, hat man auf Grund der Untersuchungen von WIENER die Leber wenigstens als eines der hierbei beteiligten Organe zu betrachten. Als Organe der oxydativen Harnsäurebildung aus Nukleinen und Purinbasen hat man wohl in erster Linie Leber, Milz und Muskeln anzusehen, wobei jedoch nicht zu vergessen ist, dass diese Organe bei verschiedenen Tieren in dieser Hinsicht etwas verschieden sich verhalten dürften. Organe der Harnsäurebildung.

In den Säugetierorganismus eingeführte Harnsäure wird, wie WÖHLER und FRERICHS[2]) zuerst für den Hund zeigten und mehrere Forscher später konstatiert haben, grösstenteils zerstört und zum Teil in Harnstoff übergeführt. Als Zwischenstufe bei der Harnsäurezersetzung hat WIENER, besonders auf Grund seiner Versuche an Kaninchen, das Glykokoll angenommen. Für diese Ansicht ist in neuerer Zeit auch HIRSCHSTEIN eingetreten, während dagegen WIECHOWSKI, SAMUELY, BRUGSCH und SCHITTENHELM[3]) dieselbe zurückweisen. Dagegen dürfte man wohl die schon von WÖHLER und FRERICHS ausgesprochene Ansicht, dass das Allantoin das hauptsächlichste Zwischenprodukt sei — trotz den Einwänden von WIENER, POHL und PODUSCHKA — namentlich auf Grund der Arbeiten von SALKOWSKI, MENDEL und BROWN, MENDEL und WHITE und WIECHOWSKI als wahrscheinlich richtig ansehen können. Die intermediäre Umwandlung der Harnsäure in Allantoin kommt indessen nach WIECHOWSKI[4]) nur bei den untersuchten Säugetieren, nicht aber beim Menschen vor. Harnsäurezersetzung.

Die Zerstörung der Harnsäure kann nach den zahlreichen hierüber vorliegenden Untersuchungen von CHASSEVANT und RICHET, ASCOLI, JACOBY, WIENER, SCHITTENHELM, BURIAN, ALMAGIA, PFEIFFER, WIECHOWSKI in mehreren Organen, wie Leber, Niere, Muskel, Knochenmark geschehen, wenn auch die Verhältnisse bei verschiedenen Tieren etwas abweichend sind, und diese Harnsäurezerstörung, die man Urikolyse nennt, ist ein enzymatischer Vor- Urikolyse.

[1]) l. c.

[2]) WÖHLER u. FRERICHS, Annal. d. Chem. u. Pharm. **65**. Im übrigen vergl. man WIENER, Ergebn. d. Physiol. **1**, Abt. 1.

[3]) L. HIRSCHSTEIN, Zeitschr. f. exp. Path. u. Ther. **4** und Arch. f. exp. Path. u. Pharm. **59**; WIECHOWSKI, HOFMEISTERS Beiträge **9**; SAMUELY, Zeitschr. f. exp. Path. u. Ther. **4**; BRUGSCH u. SCHITTENHELM ebenda **4**.

[4]) WIENER, Arch. f. exp. Path. u. Pharm. **40** u. **42** und Ergebn. d. Physiol. **1**, Abt. 1; POHL, Arch. f. exp. Path. u. Pharm. **48**; PODUSCHKA ebenda **44**; SALKOWSKI, Zeitschr. f. physiol. Chem. **35** und Ber. d. d. chem. Gesellsch. **9**; MENDEL u. BROWN, Amer. Journ. of Physiol. **3**; MENDEL u. WHITE ebenda **12**; WIECHOWSKI, Arch. f. exp. Path. u. Pharm. **60**, mit WIENER, HOFMEISTERS Beiträge **9**. Widersprechende Angaben bei A. CROFTAN, PFLÜGERS Arch. **121**.

gang. Über das wirksame Enzym der Rinderniere und Hundeleber haben Wiechowski und Wiener[1]) eingehende Untersuchungen gemacht, und nach ihnen ist das Enzym eine nur bei schwach alkalischer oder neutraler Reaktion wirkende Oxydase. Wiechowski hat ferner gefunden, dass man mit diesem Enzyme die Harnsäure fast restlos in Allantoin überführen kann. Ascoli und Izar[2]) haben nun ferner die merkwürdige Beobachtung gemacht, dass, wenn man ein Leberextrakt, welches unter Durchleitung von Luft oder Sauerstoff eine bekannte Menge Harnsäure restlos zerstört hat, einige Zeit im Brutschrank bei Sauerstoffabschluss sich selbst überlässt, die zerstörte Harnsäure allmählich wieder zurückgebildet wird. Aus welchen Umwandlungsprodukten dies geschieht, haben sie nicht finden können. Sehr auffallend ist es jedenfalls mit Rücksicht auf die Angaben von Wiechowski über die Allantoinbildung, dass bei dieser Harnsäureregeneration das Allantoin als unwirksam sich erwies. Weitere Aufklärung dieser dunklen Verhältnisse wäre von grossem Interesse.

Enzymatische Uricolyse.

Aus dieser Fähigkeit verschiedener Organe, die Harnsäure zu zerstören, folgt, dass die Menge der ausgeschiedenen Harnsäure kein sicheres Mass für die gebildete Säure sein kann. Die Annahme liegt nämlich nahe zur Hand, dass die im Körper gebildete Harnsäure ebenso wie die von aussen eingeführte zum Teil zerstört wird. Burian und Schur[3]) haben sogar einen Faktor, den sog. „Integrativfaktor", angegeben, mit dem man die in 24 Stunden ausgeschiedene Harnsäuremenge multiplizieren muss, um die Menge der in derselben Zeit gebildeten Harnsäure finden zu können. Nach ihnen scheiden Karnivoren etwa $^1/_{20} = ^1/_{30}$, das Kaninchen ungefähr $^1/_6$ und der Mensch reichlich $^1/_2$ der in die Zirkulation gelangten Harnsäure unverändert aus. Solche Berechnungen dürften indessen mindestens sehr unsicher sein, und für den Mensch, bei welchem nach Wiechowski keine praktisch in Betracht kommende intermediäre Harnsäurezersetzung stattfinden soll, sind sie jedenfalls vorläufig nicht zulässig.

Mass der Harnsäurezerstörung.

Eigenschaften und Reaktionen der Harnsäure. Die reine Harnsäure ist ein weisses, geruch- und geschmackloses, aus sehr kleinen rhombischen Prismen oder Täfelchen bestehendes Pulver. Die unreine Säure erhält man leicht in etwas grösseren gefärbten Kristallen.

Bei rascher Kristallisation entstehen kleine, nur mit dem Mikroskope sichtbare, anscheinend ungefärbte, dünne, vierseitige, rhombische Tafeln, welche durch Abrundung der stumpfen Winkel oft spulförmig erscheinen. Bisweilen sind die Täfelchen sechsseitig, unregelmässig ausgezogen; in anderen Fällen sind sie rektangulär, mit teils geraden, teils gezackten Seiten und in anderen Fällen wiederum zeigen sie noch mehr unregelmässige Formen, sog. Dumbbells etc.

Harnsäurekristalle.

[1]) Chassevant et Richet, Compt. rend. soc. biol. **49**; Ascoli, Pflügers Arch. **72**; Jacoby, Virchows Arch. **157**; Wiener, Arch. f. exp. Path. u. Pharm. **42** und Zentralbl. f. Physiol. **18**; Schittenhelm, Zeitschr. f. physiol. Chem. **43** u. **45**; Burian ebenda **43**; Almagia, Hofmeisters Beiträge **7**; Pfeiffer ebenda; Wiechowski u. Wiener ebenda **9**.

[2]) Zeitschr. f. physiol. Chem **58**.

[3]) Pflügers Arch. **87**.

Bei langsam stattfindender Kristallisation, wie z. B. wenn der Harn ein Sediment absetzt oder mit einer Säure versetzt worden ist, scheiden sich grössere, stets gefärbte Kristalle aus. Mit dem Mikroskope betrachtet, erscheinen diese Kristalle stets gelb oder gelbbraun gefärbt. Die gewöhnlichste Form ist die Wetzsteinform, entstanden durch Abrundung der stumpfen Winkel der rhombischen Tafel. Die Wetzsteine sind vielfach, zu zweien oder mehreren sich kreuzend, miteinander verwachsen. Ausserdem kommen auch Rosetten von prismatischen Kristallen, unregelmässige Kreuze, braungefärbte, rauhe, in Nadeln oder Prismen zerfallende Kristallmassen nebst verschiedenen anderen Formen vor. Harnsäurekristalle.

Die Harnsäure ist unlöslich in Alkohol und Äther, ziemlich leichtlöslich in siedendem Glyzerin, sehr schwerlöslich in kaltem Wasser, in 39480 Teilen bei 18° C nach His und Paul und in 15505 Teilen bei 37° nach Gudzent. Bei derselben Temperatur sind nach den ersteren in der gesättigten Lösung 9,5 p. c. der Harnsäure dissoziiert. Infolge der Zurückdrängung der Dissoziation durch Zusatz einer starken Säure ist die Harnsäure schwerlöslicher bei Gegenwart von Mineralsäuren. Von einer heissen Lösung von Natriumdiphosphat wird die Harnsäure gelöst, und bei Gegenwart von überschüssiger Harnsäure entstehen dabei Monophosphat und saures Urat. Das Natriumdiphosphat soll nach der gewöhnlichen Ansicht auch ein Lösungsmittel für die Harnsäure im Harne sein, während diese nach Smale nur sehr wenig von dem Monophosphate gelöst wird. Ein wichtiges Lösungsmittel ist nach Rüdel[1]) der Harnstoff, eine Angabe, die indessen mit den Beobachtungen von His und Paul nicht im Einklange ist. Die Harnsäure wird nicht nur von Alkalien und Alkalikarbonaten sondern auch von mehreren organischen Basen, wie Äthyl- und Propylamin, Piperidin und Piperazin gelöst. Von konzentrierter Schwefelsäure wird die Harnsäure ohne Zersetzung gelöst. Von Pikrinsäure wird sie nach Jaffé[2]) sehr vollständig aus dem Harne gefällt. Mit Phosphorwolframsäure gibt sie bei Gegenwart von Salzsäure einen schokoladebraunen Niederschlag[3]). Löslichkeit.

Die Harnsäure ist zweibasisch und bildet dementsprechend zwei Reihen von Salzen, neutrale und saure. Von den Alkaliuraten lösen sich die Lithiumsalze am leichtesten, das saure Ammonsalz am schwersten. Die sauren Alkaliurate sind sehr schwerlöslich und scheiden sich aus konzentrierten Harnen beim Erkalten als Sediment (Sedimentum lateritium) aus. 1 Liter Wasser löst nach Gudzent bei 18° C (von den primären Salzen) 1,5313 Kalium-, 0,8328 Natrium- und 0,4141 Ammoniumsalz; bei 37° resp. 2,7002, 1,5043 und 0,7413 g Salz. Die Salze der Erdalkalien sind sehr schwerlöslich. Die obigen Löslichkeits- Salze.

[1]) His jr. u. Paul, Zeitschr. f. physiol. Chem. **31**; Smale, Zentralbl. f. Physiol. **9**; Rüdel, Arch. f. exp. Path. u. Pharm. **30**; Gudzent, Zeitschr. f. physiol. Chem. **60**.

[2]) Zeitschr. f. physiol. Chem. **10**.

[3]) Bezüglich der Formaldehydverbindungen der Harnsäure vergl. man A. Nicolaier, Deutsch. Arch. f. klin. Med. **89** (1906).

verhältnisse gelten indessen nach GUDZENT[1]) nur für frisch bereitete Lösungen, indem nämlich die Löslichkeit durch intramolekuläre Umlagerung (Übergang der Harnsäure aus der Laktam- in die Laktimform) allmählich bis zu einer gewissen Grenze abnimmt.

Wird ein wenig Harnsäure in Substanz in einer Porzellanschale mit ein paar Tropfen Salpetersäure versetzt, so löst sich die Harnsäure unter starker Gasentwickelung beim Erwärmen, und nach dem vollständigen Eintrocknen auf dem Wasserbade erhält man einen schön roten Rückstand, welcher bei Zusatz von ein wenig Ammoniak eine (aus purpursaurem Ammon oder Murexid herrührende) schön purpurrote Farbe annimmt. Setzt man statt des Ammoniaks ein wenig Natronlauge (nach dem Erkalten) zu, so wird die Farbe mehr blau oder blauviolett. Diese Farbe verschwindet rasch beim Erwärmen (Unterschied von gewissen Purinstoffen). Die nun beschriebene Reaktion nennt man die Murexidprobe.

Murexidprobe.

Wird die Harnsäure durch vorsichtige Salpetersäureeinwirkung in Alloxan übergeführt und die überschüssige Säure vorsichtig verjagt, so erhält man mit einigen Tropfen konzentrierter Schwefelsäure und käuflichem (thiophenhaltigem) Benzol eine blaue Färbung (Reaktion von DENIGÈS)[2]).

Reaktion von Denigès.

Die Harnsäure reduziert eine alkalische Wismutlösung nicht, reduziert dagegen eine alkalische Kupferoxydhydratlösung. Bei Gegenwart von nur wenig Kupfersalz erhält man dabei einen aus harnsaurem Kupferoxydul bestehenden, weissen Niederschlag. Bei Gegenwart von mehr Kupfersalz scheidet sich rotes Oxydul aus. Die Verbindung der Harnsäure mit Kupferoxydul entsteht ebenfalls, wenn man Kupfersalz in alkalischer Lösung bei Gegenwart von einer hinreichenden Menge Urat mit Glukose oder Bisulfit reduziert.

Reduzierende Eigenschaften.

Versetzt man eine Lösung von Harnsäure in alkalikarbonathaltigem Wasser mit Magnesiamixtur und setzt darauf Silbernitratlösung hinzu, so entsteht ein gelatinöser Niederschlag von Silbermagnesiumurat. Bringt man auf Filtrierpapier, welches man vorher mit Silbernitratlösung benetzt hat, einen Tropfen einer Lösung von Harnsäure in kohlensaurem Natron, so entsteht durch Reduktion des Silberoxydes ein braunschwarzer oder, bei Anwesenheit von nur 0,002 mg Harnsäure, ein gelber Fleck (SCHIFFS Reaktion).

Schiffs-Reaktion.

Versetzt man eine schwach alkalische Harnsäurelösung in Wasser mit einem löslichen Zinksalz, so entsteht ein weisser Niederschlag, welcher auf dem Filtrum bei Gegenwart von Alkali durch den Luftsauerstoff eine Oxydation erfährt, die durch eine, namentlich im Sonnenlicht auftretende himmelblaue Färbung zum Ausdruck kommt. Kaliumpersulfat ruft die blaue Färbung sofort hervor (GANASSINIS Reaktion)[3]).

Ganassinis Reaktion.

Die Ausfällung von freier Harnsäure aus ihren Alkalisalzen durch Säuren kann nach GOTO durch Gegenwart von Thyminsäure oder Nukleinsäure mehr

[1]) Zeitschr. f. physiol. Chem. **56** u. **60**.

[2]) Journ. d. Pharm. et d. Chim. **18**, zit. nach. MALYs Jahresb. **18**.

[3]) Zit. nach. Bioch. Zentralbl. **8**, S. 250.

oder weniger verhindert werden. Nach Seo[1]) handelt es sich hier um Verbindungen, die auf 1 Mol. Nukleinsäure je 2 Mol. Harnsäure enthalten und welche die Harnsäure gegen die Zerstörung, bezw. Überführung in Allantoin innerhalb des Körpers schützen sollen. Verbindungen mit Nukleinsäure.

Darstellung der Harnsäure aus dem Harne. Normalen, filtrierten Harn versetzt man mit Salzsäure, 20—30 ccm Salzsäure von 25 p. c. auf 1 Liter Harn. Nach 48 Stunden sammelt man die Kristalle und reinigt sie durch Auflösung in verdünntem Alkali, Entfärbung mit Tierkohle und Ausfällung mit Salzsäure. Grössere Mengen Harnsäure erhält man leicht aus Schlangenexkrementen durch Kochen derselben mit verdünnter Kalilauge von 5 p. c., bis kein Ammoniak mehr entweicht. In das Filtrat leitet man Kohlensäure, bis es kaum noch alkalisch reagiert, löst das ausgeschiedene und gewaschene saure Kaliumurat in Kalilauge und fällt die Harnsäure durch Eingiessen des Filtrates in überschüssige Salzsäure. Darstellung der Harnsäure.

Quantitative Bestimmung der Harnsäure im Harne. Die ältere, von Heintz herrührende Methode gibt selbst nach der neueren Modifikation derselben ungenaue Resultate und wird deshalb hier nicht weiter besprochen.

Die Methode von Salkowski und Ludwig[2]) besteht in den Hauptzügen darin, dass man die Harnsäure mit Silbernitratlösung aus dem mit Magnesiamixtur versetzten Harne fällt und die aus der Silberfällung freigemachte Harnsäure wägt. Bei Harnsäurebestimmungen nach dieser Methode arbeitet man oft nach folgendem, von E. Ludwig herrührendem Verfahren, welches folgende Lösungen erfordert. Methode von Salkowski und Ludwig.

1. Eine ammoniakalische Silbernitratlösung, welche im Liter 26 g Silbernitrat und eine, zur vollständigen Wiederauflösung des bei Ammoniakzusatz zuerst entstandenen Niederschlages erforderliche Menge Ammoniak enthält. 2. Magnesiamixtur. Man löst 100 g kristallisiertes Chlormagnesium in Wasser, setzt erst so viel Ammoniak hinzu, dass die Flüssigkeit stark danach riecht, und dann eine zur Auflösung des Niederschlages erforderliche Menge Chlorammonium und füllt zuletzt zum Liter auf. 3. Eine Lösung von Schwefelnatrium. Man löst 10 g Ätznatron, welches frei von Salpetersäure und salpetriger Säure ist, in 1 Liter Wasser. Von dieser Lösung wird die Hälfte mit Schwefelwasserstoff vollständig gesättigt und dann mit der anderen Hälfte wieder vereinigt. Erforderliche Lösungen.

Die Konzentration der drei Lösungen ist so gewählt, dass je 10 ccm derselben für 100 ccm Harn vollständig ausreichen.

Von dem filtrierten, eiweissfreien — bezw. durch Aufkochen nach Zusatz einiger Tropfen Essigsäure von Eiweiss befreiten — Harne giesst man in ein Becherglas, je nach der Konzentration des Harnes, 100—200 ccm. In einem anderen Gefässe mischt man dann 10, bezw. 20 ccm Silberlösung mit 10, bezw. 20 ccm Magnesiamixtur und setzt Ammoniak, wenn nötig auch etwas Chlorammonium, bis das Gemenge wieder klar geworden ist, zu. Diese Lösung mischt man nun unter Umrühren mit dem Harne und lässt das Gemenge eine halbe bis eine Stunde ruhig stehen. Nachdem man sich davon überzeugt hat, dass die Lösung Silbersalz im Überschuss enthält, sammelt man den Niederschlag auf einem Saugfiltrum, wäscht mit ammoniakhaltigem Wasser aus und bringt ihn dann mit Hilfe eines Glasstabes und der Spritzflasche, ohne das Filtrum zu beschädigen, in dasselbe Becherglas zurück. Nun erhitzt man 10, bezw. 20 ccm Ausführung.

[1]) Goto, Zeitschr. f. physiol. Chem. **30**; Y. Seo, Arch. f. exp. Path. u. Pharm. **58**.

[2]) Salkowski, Virchows Arch. **52**, Pflügers Arch. **5** und Praktikum der physiol. u. pathol. Chem., Berlin 1893; Ludwig, Wien. med. Jahrb. 1884 und Zeitschr. f. anal. Chem. **24**.

der Schwefelalkalilösung, welche vorher mit ebensoviel Wasser verdünnt worden, zum Sieden, lässt diese Lösung durch das oben erwähnte Filtrum in das Becherglas, welches die Silberfällung enthält, einfliessen, wäscht mit heissem Wasser nach und erwärmt, unter Umrühren des Inhaltes, das Becherglas einige Zeit in dem Wasserbade. Nach dem Erkalten filtriert man in eine Porzellanschale, wäscht mit heissem Wasser nach, säuert das Filtrat mit etwas Salzsäure an, dampft auf etwa 15 ccm ein, setzt noch einige Tropfen Salzsäure zu und lässt 24 Stunden stehen. Die nach dieser Zeit auskristallisierte, auf einem kleinen, gewogenen Filtrum gesammelte Harnsäure wäscht man mit Wasser, Alkohol, Äther, Schwefelkohlenstoff und wiederum Äther aus, trocknet bei 100—110° C und wägt. Für je 10 ccm des wässerigen Filtrates muss man der direkt gefundenen Harnsäurmenge 0,00048 g zuzählen. Statt des gewogenen Papierfilters ist es besser, eines von Ludwig konstruierten, mit Glaswolle beschickten, in ausführlicheren Handbüchern beschriebenen Glasrohres sich zu bedienen. Zu starkes oder zu langandauerndes Erwärmen mit dem Schwefelalkali ist zu vermeiden, weil sonst ein Teil der Harnsäure zersetzt wird.

Methode von Salkowski und Ludwig.

Salkowski weicht von diesem Verfahren darin ab, dass er den Harn erst mit Magnesiamixtur (50 ccm auf 200 ccm Harn) fällt, mit Wasser auf 300 ccm auffüllt, filtriert und vom Filtrate 200 ccm mit 10—15 ccm einer 3prozentigen Lösung von Silbernitrat fällt. Den Silberniederschlag schlemmt er in 200 bis 300 ccm mit einigen Tropfen Salzsäure angesäuerten Wassers auf, zersetzt ihn mit Schwefelwasserstoff, erhitzt zum Sieden, kocht das Schwefelsilber mit Wasser aus, filtriert, konzentriert bis auf wenige Kubikzentimeter, setzt 5—8 Tropfen Salzsäure hinzu und lässt bis zum nächsten Tage stehen.

Verfahren nach Salkowski.

Die Methode von Hopkins basiert auf der vollständigen Fällbarkeit der Harnsäure als Ammoniumurat, wenn der Harn mit Chlorammonium vollständig gesättigt wird. Die Harnsäure kann entweder, nachdem man sie mit Salzsäure frei gemacht hat, gewogen werden, oder man kann sie in verschiedener Weise, durch Titration mit Kaliumpermanganat oder nach dem Kjeldahl-Verfahren bestimmen. Es sind mehrere Modifikationen dieser Methode von Folin, Folin und Schaffer, Wörner und Jolles[1]) ausgearbeitet worden. Der letztgenannte führt die Harnsäure durch Oxydation mit Kaliumpermanganat in schwefelsaurer Lösung in Harnstoff über, dessen Menge dann mit Bromlauge bestimmt wird. Hier soll nur die Methode von Folin-Schaffer beschrieben werden.

Methode von Hopkins.

Verfahren von Folin und Schaffer. Zu 300 ccm Harn setzt man 75 ccm einer Lösung, die im Liter 500 g Ammoniumsulfat, 5 g Uranazetat und 60 ccm 10prozentiger Essigsäure enthält, und filtriert nach fünf Minuten. Durch diesen Zusatz entfernt man einen anderen, unbekannten Harnbestandteil (eine Proteinsubstanz?), der sonst die Harnsäure verunreinigt. Von dem Filtrate werden 125 ccm (= 100 ccm Harn) mit 5 ccm konzentriertem Ammoniak versetzt. Nach 24 Stunden wird der Niederschlag abfiltriert und auf dem Filtrum mittelst Ammoniumsulfat chlorfrei gewaschen. Man spült dann den Niederschlag mit Wasser (insgesamt 100 ccm) in einen Kolben hinab, setzt 15 ccm konzentrierter Schwefelsäure hinzu und titriert bei 60—63° C mit $\frac{N}{20}$ Kalium-

Verfahren von Folin-Schaffer.

[1]) Hopkins, Journ. of Path. a. Bacter. 1893 und Proc. Roy. Soc. **52**; Folin, Zeitschr. f. physiol. Chem. **24**; Folin u. Schaffer ebenda **32**; Wörner ebenda **29**; Jolles ebenda **29** und Wien. med. Wochenschr. 1903.

permanganatlösung. 1 ccm dieser Lösung entspricht 3,75 mg Harnsäure. Wegen der merkbaren Löslichkeit des Ammoniumurates ist für je 100 ccm Harn eine Korrektur von 3 mg Harnsäure hinzuzufügen.

Bezüglich der zahlreichen anderen, vorgeschlagenen Methoden der Harnsäurebestimmung wird auf ausführlichere Handbücher, namentlich auf das Werk von Huppert-Neubauer hingewiesen.

Purinbasen (Alloxurbasen). Die im Menschenharne gefundenen Purinbasen sind Xanthin, Guanin, Hypoxanthin, Adenin, Paraxanthin, Heteroxanthin, Episarkin, Epiguanin, 1-Methylxanthin und Karnin. Das Vorkommen von Guanin und Karnin (nach Pouchet) ist jedoch nach Krüger und Salomon [1]) nicht sicher erwiesen. Die Menge sämtlicher dieser Stoffe im Harne ist äusserst gering und bei verschiedenen Individuen schwankend. Flatow und Reitzenstein [2]) fanden in der Tagesmenge Harn 15,6—45,1 mg. Vermehrt ist die Menge der Alloxurbasen im Harne regelmässig nach Verfütterung von Kernnukleinen oder nukleinreicher Nahrung und nach einem reichlichen Zerfall von Leukozyten. Besonders vermehrt ist ihre Menge oft bei der Leukämie. Über die Menge dieser Stoffe in verschiedenen Krankheiten liegen eine Menge von Beobachtungen vor, die indessen infolge der oft unzuverlässigen Bestimmungsmethoden noch nicht sicher verwertbar sind. Übrigens ist zu bemerken, dass die drei Purinbasen, Heteroxanthin, Paraxanthin und 1-Methylxanthin, welche die Hauptmasse der Harnpurinbasen darstellen, nach den Untersuchungen von Albanese, Bondzynski und Gottlieb, E. Fischer, M. Krüger und G. Salomon und Schmidt und Kotake [3]) aus den in unseren Genussmitteln vorkommenden Stoffen Theobromin, Koffein und Theophyllin im Körper entstehen. Man muss also auch bezüglich der Purinbasen zwischen einem endo- und exogenen Ursprunge derselben unterscheiden [4]) und auch hier gilt ähnliches wie für die Harnsäure, dass nämlich die endogene Purinbildung einen Wert repräsentiert, welcher bei verschiedenen Individuen allerdings etwas wechselt, bei demselben Individuum dagegen verhältnismässig konstant ist. Nach Sivén [5]) ist auch für die Purine, bei purinfreier Kost, die Ausscheidung am geringsten in der Nacht und am grössten in den Vormittagsstunden. Ruhe oder Arbeit bewirkt keinen sicheren Unterschied.

Purinbasen. Purinbasen im Harne.

Da die vier eigentlichen Nukleinbasen und das Karnin schon in dem vorigen

[1]) Zeitschr. f. physiol. Chem. **24**; Pouchet, Contributions à la connaissance des matières extractives de l'urine Thèse Paris 1880; zit. nach Huppert-Neubauer, S. 333 u. 335.

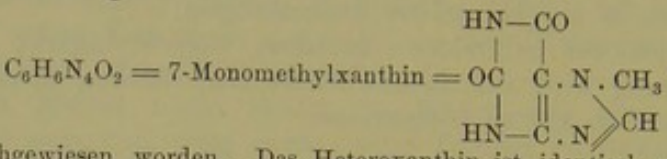
[2]) Deutsch. med. Wochenschr. 1897.

[3]) Albanese, Ber. d. d. chem. Gesellsch. **32**, Arch. f. exp. Path. u. Pharm. **35**; Bondzynski u. Gottlieb ebenda **36** und Ber. d. d. chem. Gesellsch. **28**; E. Fischer ebenda **30**, S. 2405; Krüger u. Salomon, Zeitschr. f. physiol. Chem. **26**; Krüger u. Schmidt, Ber. d. d. chem. Gesellsch. **32** und Arch. f. exp. Path. u. Pharm. **45**; Y. Kotake, Zeitschr. f. physiol. Chem. **57**.

[4]) Vergl. Burian u. Schur, Fussnote 2, S. 666 und Kaufmann u. Mohr, Deutsch. Arch. f. klin. Med. **74**.

[5]) Skand. Arch. f. Physiol. **18**.

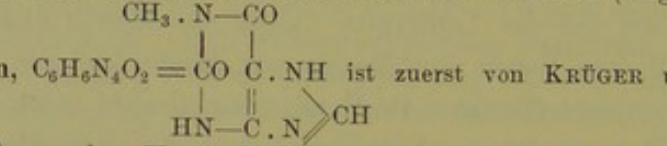
(Kap. 3 und 11) abgehandelt worden sind, bleibt es hier nur übrig, die besonderen Harnpurinstoffe zu besprechen.



Heteroxanthin, $C_6H_6N_4O_2$ = 7-Monomethylxanthin ist zuerst von Salomon im Harne nachgewiesen worden. Das Heteroxanthin ist identisch mit demjenigen Monomethylxanthin, welches nach Verfütterung von Theobromin oder Koffein in den Harn übergeht. In dem Harne eines ausschliesslich mit Fleisch gefütterten Hundes fanden Salomon und Neuberg[1]) Heteroxanthin, welches also wahrscheinlich durch Methylierung im Körper entstanden sein dürfte.

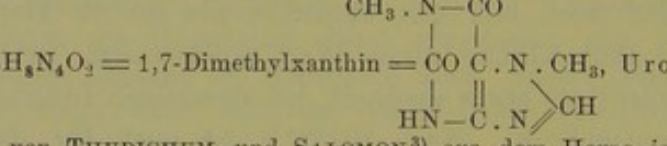
Heteroxanthin.

Das Heteroxanthin kristallisiert in glänzenden Nadeln und löst sich schwer in kaltem Wasser (1592 T. bei 18° C). Es ist leicht löslich in Ammoniak und Alkalien. Das kristallisierende Natriumsalz ist in starker Lauge (33 p. c.) unlöslich und löst sich schwer in Wasser. Das Chlorid kristallisiert schön, ist verhältnismässig schwerlöslich und wird von Wasser leicht in die freie Base und Salzsäure zerlegt. Das Heteroxanthin wird gefällt von Kupfersulfat und Bisulfit, Quecksilberchlorid, Bleiessig und Ammoniak und von Silbernitrat. Die Silberverbindung löst sich verhältnismässig leicht in verdünnter, warmer Salpetersäure; sie kristallisiert in kleinen rhombischen Blättchen oder Prismen, oft zu zweien verwachsen und so recht charakteristische, kreuzförmige Figuren bildend. Das Heteroxanthin gibt nicht die Xanthinreaktion, wohl aber die Weidelsche Reaktion besonders nach Fischers Verfahren (vergl. Kap. 3).



1-Methylxanthin, $C_6H_6N_4O_2$ ist zuerst von Krüger und dann von Krüger und Salomon[2]) aus dem Harne isoliert und näher untersucht worden. Es ist in kaltem Wasser schwer, in Ammoniak und Natronlauge leicht löslich und gibt keine schwer lösliche Natriumverbindung. In verdünnten Säuren ist es leicht löslich; aus essigsaurer Lösung kristallisiert es in dünnen, meistens sechsseitigen Blättchen. Das Chlorid wird von Wasser in die Base und Salzsäure zerlegt. Das 1-Methylxanthin gibt kristallisierende Platin- und Golddoppelsalze. Es wird nicht von Bleiessig und in reinem Zustande auch nicht von ammoniakalischem Bleiessig gefällt. Mit Ammoniak und Silbernitrat gibt es eine gelatinöse Fällung. Die aus Salpetersäure kristallisierende Silbernitratverbindung stellt zu Rosetten vereinigte Nädelchen dar. Bei der Xanthinprobe mit Salpetersäure gibt es nach Zusatz von Natronlauge Orangefärbung. Gibt die Weidelsche Reaktion (nach Fischers Verfahren) schön.

1-Methylxanthin.



Paraxanthin, $C_7H_8N_4O_2$ = 1,7-Dimethylxanthin, Urotheobromin (Thudichum) ist zuerst von Thudichum und Salomon[3]) aus dem Harne isoliert worden. Es kristallisiert schön in sechsseitigen Tafeln oder in Nadeln. Die Natriumverbindung kristallisiert in rechtwinkligen Tafeln und Prismen und ist wie die Heteroxanthinverbindung in Lauge von 33 p. c. unlöslich. Aus der in Wasser gelösten Natriumverbindung scheidet sich das Paraxanthin bei der Neutralisation kristallinisch aus. Das Chlorid ist leicht löslich und wird von Wasser nicht zersetzt. Das Chloroplatinat kristallisiert sehr schön. Quecksilberchlorid fällt erst im Überschuss und nach längerer Zeit. Die Silbernitratverbindung scheidet sich aus heisser Salpetersäure beim Erkalten als weisse, seidenglänzende Kristallbüschel aus. Das Paraxanthin gibt die Weidelsche Reaktion, nicht aber die Xanthinprobe mit Salpetersäure und Alkali.

Paraxanthin.

Episarkin nennt Balke einen Purinkörper, welcher im Menschenharn vorkommt. Denselben Stoff hat Salomon[4]) im Schweine- und Hundeharn wie auch im Harne bei Leukämie

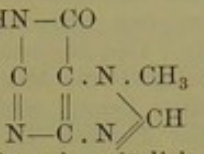
[1]) Salkowski-Festschrift, Berlin 1904.

[2]) Krüger, Arch. f. (Anat. u.) Physiol. 1894, mit Salomon, Zeitschr. f. physiol. Chem. **24**.

[3]) Thudichum, Grundzüge der anal. und klin. Chem., Berlin 1886; Salomon, Arch. f. (Anat. u.) Physiol. 1882 und Ber. d. d. chem. Gesellsch. **16** u. **18**.

[4]) Balke, Zur Kenntnis der Xanthinkörper, Inaug.-Diss., Leipzig 1893; Salomon, Zeitschr. f. physiol. Chem. **18**.

beobachtet. Als wahrscheinliche Formel für das Episarkin gibt BALKE $C_4H_6N_8O$ an. Das Episarkin ist fast vollständig unlöslich in kaltem Wasser, löst sich schwer in heissem, kann aber aus ihm in langen feinen Nadeln gewonnen werden. Es gibt weder die Xanthinreaktion mit Salpetersäure noch die WEIDELsche Reaktion. Mit Salzsäure und Kaliumchlorat gibt es einen weissen Rückstand, der von Ammoniakdampf viollett wird. Gibt keine schwerlösliche Natriumverbindung. Die Silberverbindung ist schwerlöslich in Salpetersäure. Das Episarkin ist möglicherweise mit dem Epiguanin identisch. Episarkin.

Epiguanin, $C_6H_7N_5O$ = 7-Methylguanin =  wurde zuerst von KRÜGER[1]) aus dem Harne dargestellt. Es kristallisiert, ist schwerlöslich in heissem Wasser oder in Ammoniak. Aus der heissen Lösung in 33 p. c. Natronlauge kristallisieren in der Kälte breite, glänzende Nadeln. Es löst sich leicht in Salzsäure oder Schwefelsäure. Gibt ein charakteristisches, in sechsseitigen Prismen kristallisierendes Chloroplatinat. Es wird weder von Bleiessig noch von Bleiessig und Ammoniak gefällt. Silbernitrat und Ammoniak geben eine gelatinöse Fällung. Gibt die Xanthinprobe mit Salpetersäure und Alkali schwach. Zu der WEIDELschen Probe (nach FISCHER) verhält es sich wie das Episarkin. Epiguanin.

Zur Darstellung der Alloxurbasen aus dem Harne übersättigt man den letzteren mit Ammoniak und fällt das Filtrat mit Silbersalzlösung. Der Niederschlag wird dann mit Schwefelwasserstoff zersetzt. Die siedend heiss abfiltrierte Flüssigkeit wird zur Trockne verdunstet und der eingetrocknete Rückstand mit Schwefelsäure von 3 p. c. behandelt. Es werden dabei die Purinbasen gelöst, während die Harnsäure ungelöst zurückbleibt. Das neue Filtrat übersättigt man mit Ammoniak und fällt mit Silbernitratlösung. Will man, statt mit Silberlösung, nach KRÜGER und WULFF mit Kupferoxydul fällen, so erhitzt man den Harn zum Sieden und setzt unmittelbar nacheinander auf je 1 Liter Harn 100 ccm einer 50 prozentigen Natriumbisulfitlösung und 100 ccm einer 12 prozentigen Kupfersulfatlösung hinzu. Den vollständig ausgewaschenen Niederschlag zerlegt man mit Salzsäure und Schwefelwasserstoff. Die Harnsäure bleibt grösstenteils auf dem Filtrum. Nähere Angaben über die weitere Verarbeitung der Lösung der Salzsäureverbindungen findet man bei KRÜGER und SALOMON (Zeitschr. f. physiol. Chem. **26**) und bei HOPPE-SEYLER-THIERFELDER 8. Aufl., S. 188. Darstellung der Purinbasen aus dem Harne.

Quantitative Bestimmung der Purinbasen nach SALKOWSKI[2]). 400 bis 600 ccm des eiweissfreien Harnes werden, wie oben S. 674 bei der Beschreibung der Harnsäurebestimmung nach SALKOWSKI angegeben wurde, erst mit Magnesiamischung und dann mit einer Silbernitratlösung von 3 p. c. vollständig gefällt. Der vollständig ausgewaschene Silberniederschlag wird in etwa 600—800 ccm Wasser unter Zusatz von einigen Tropfen Salzsäure mit Schwefelwasserstoff zersetzt, zum Sieden erhitzt, heiss filtriert und dann zuletzt auf dem Wasserbade völlig zur Trockne verdunstet. Den Rückstand zieht man mit 25 bis 30 ccm heisser Schwefelsäure von 3 p. c. aus, lässt 24 Stunden stehen, filtriert von der Harnsäure ab, wäscht aus, macht das Filtrat ammoniakalisch, fällt die Purinstoffe wieder mit Silbernitrat aus, sammelt den Niederschlag auf ein kleines, chlorfreies Filtrum, wäscht sorgfältig aus, trocknet, äschert vorsichtig ein, löst die Asche in Salpetersäure und titriert mit Rhodanammonium nach VOLHARD. Die Rhodanammoniumlösung soll im Liter 1,2—1,4 g enthalten und ihr Titer wird mit einer Silbernitratlösung gestellt. Ein Teil Silber entspricht 0,277 g Purinbasenstickstoff, resp. 0,7381 g Purinbasen. Nach dieser Methode kann man die Harnsäure und die Purinbasen gleichzeitig in derselben Harnportion bestimmen[3]). Methode von Salkowski.

MALFATTI[4]) bestimmt den Purinbasenstickstoff in dem von der Harnsäure getrennten

[1]) Arch. f. (Anat. u.) Physiol. 1894; KRÜGER u. SALOMON, Zeitschr. f. physiol. Chem. **24** u. **26**.

[2]) PFLÜGERs Arch. **69**.

[3]) Bezüglich der näheren Details wird auf die Orginalarbeit hingewiesen.

[4]) Zentralbl. f. innere Med. 1897.

Verfahren von Malfatti.

salzsäurehaltigen Filtrate. Dieses letztere wird nämlich erst mit Magnesia bis zur Vertreibung alles Ammoniaks eingedampft und dann zur KJELDAHL-Bestimmung verwendet.

Man hat auch den Purinbasenstickstoff als Differenz zwischen dem Harnsäurestickstoff und dem gesamten Purinkörperstickstoff des Silberniederschlages bestimmt (CAMERER, ARNSTEIN)[1]). Gegen dieses Verfahren ist eingewendet worden (SALKOWSKI), dass es nicht möglich ist, aus dem Silberniederschlage alles Ammoniak durch Auswaschen zu entfernen. Nach ARNSTEIN[2]) soll man dies indessen leicht durch Kochen des Niederschlages mit Wasser und etwas Magnesia erreichen können, und unter diesen Umständen dürfte auch diese Methode ganz brauchbar sein. Den Stickstoff bestimmt man nach KJELDAHL. Der Harnsäurestickstoff, mit 3 multipliziert, gibt die Menge der Harnsäure. Da man das Gemenge der Purinbasen im Harne nicht näher kennt, kann man den Purinbasenstickstoff immer auf eine bestimmte Purinbase, z. B. das Xanthin (CAMERER), umrechnen und die so gefundene Menge als Mass der Purinbasen benutzen.

Indirekte Bestimmung.

Verfahren von Krüger und Schmid.

Nach dem Verfahren von KRÜGER und SCHMID[3]) werden die Harnsäure und die Purinbasen mit Kupfersulfatlösung und Natriumbisulfit gemeinsam als Kupferoxydulverbindungen ausgefällt. Der Niederschlag wird in hinreichend viel Wasser mit Schwefelnatrium zersetzt; aus dem mit Salzsäure versetzten, stark konzentrierten Filtrate wird die Harnsäure ausgefällt und aus dem neuen Filtrate werden die Purinbasen wieder als Kupferoxydul- oder Silberverbindungen abgeschieden. Zuletzt wird der Stickstoff teils der Harnsäure und teils des Purinbasengemenges bestimmt.

Auf die anderen Methoden, von DENIGÈS und NIEMILOWICZ, und die für klinische Zwecke bestimmte Methode von HALL[4]) kann hier nicht eingegangen werden.

Oxalursäure.

Oxalursäure, $C_3H_4N_2O_4 = (CON_2H_3).CO.COOH$. Diese Säure, deren Beziehung zu der Harnsäure und dem Harnstoffe schon oben besprochen worden ist, kommt nicht immer und jedenfalls nur spurenweise als Ammoniumsalz im Harne vor. Dieses Salz wird von $CaCl_2$ und NH_3 nicht direkt, wohl aber nach dem Sieden, wobei es in Harnstoff und Oxalat sich zerlegt, gefällt.

Zur Darstellung der Oxalursäure aus dem Harne wird dieser letztere durch Tierkohle filtriert. Das von der Tierkohle zurückgehaltene Oxalurat kann mit siedendem Alkohol ausgezogen werden.

Oxalsäure, $C_2H_2O_4 = \begin{matrix} COOH \\ COOH \end{matrix}$, kommt als physiologischer Bestandteil im Harne in sehr geringer Menge, bis zu 0,020 g in 24 Stunden (FÜRBRINGER)[5]), vor. Nach der gewöhnlichen Anschauung findet sie sich im Harne als Kalziumoxalat, welches von dem sauren Phosphate des Harnes in Lösung gehalten werden soll. Oxalsaurer Kalk ist ein häufiger Bestandteil von Harnsedimenten und kommt auch in gewissen Harnsteinen vor.

Oxalsäure.

Die Abstammung der Oxalsäure des Harnes ist nicht genügend bekannt. Die von aussen aufgenommene Säure wird, wie es scheint, wenigstens zum Teil mit dem Harne wieder unverändert ausgeschieden[6]); und da mehrere vegetabilische Nahrungs- oder Genussmittel, wie Kohlarten, Spinat, Spargel, Sauerampfer, Äpfel, Trauben usw. Oxalsäure enthalten, nimmt man gewöhnlich an, dass die Oxalsäure im Harne wenigstens zum Teil von der Nahrung direkt stammt. Dass die Oxalsäure im Tierkörper auch als Stoffwechselprodukt ent-

Abstammung der Oxalsäure.

---

[1]) CAMERER, Zeitschr. f. Biol. **26**, **28**; ARNSTEIN, Zeitschr. f. physiol. Chem. **23**.

[2]) SALKOWSKI l. c.; ARNSTEIN, Zentralbl. f. d. med. Wiss. 1898.

[3]) Zeitschr. f. physiol. Chem. **45** und HOPPE-SEYLER-THIERFELDERS Handb., 8. Aufl.

[4]) NIEMILOWICZ, Zeitschr. f. physiol. Chem. **35**; GITTELMACHER-WILENKO ebenda **36**; HALL, Wien. klin. Wochenschr. **16**.

[5]) Deutsch. Arch. f. klin. Med. **18**; vergl. auch DUNLOP, Zentralbl. f. Physiol. **10**.

[6]) Über das Verhalten der Oxalsäure im Tierkörper vergl. man auch Abschnitt 5 dieses Kapitels.

stehen kann, geht daraus hervor, dass sie nach Mills und Lüthje[1]) beim Hunde bei ausschliesslicher Ernährung mit Fleisch und Fett wie auch beim Hungern noch mit dem Harne ausgeschieden wird. Von einem stärkeren Eiweisszerfalle ist man auch geneigt zum Teil die Oxalsäure herzuleiten, welche, wie Reale und Boeri und auch Terray gefunden haben, bei verminderter Sauerstoffzufuhr und gesteigertem Eiweisszerfall in vermehrter Menge ausgeschieden wird. Das reine Eiweiss vermehrt indessen nach Salkowski[2]) nicht die Menge der ausgeschiedenen Oxalsäure, welche dagegen nach Fleischgenuss, zum Teil infolge eines Gehaltes des Fleisches an Oxalsäure (Salkowski) ansteigt. Leim und leimgebende Gewebe scheinen die Oxalsäureausscheidung zu vermehren, was damit im Einklange steht, dass nach Kutscher und Schenck[3]) bei der Oxydation von Leim aus dem Glykokoll Oxaminsäure entsteht, die leicht in Ammoniak und Oxalsäure zerfallen dürfte. Nach Verfütterung von Nukleinen hat man dagegen keine konstante Vermehrung der Oxalsäureausscheidung beobachtet[4]). Man hat auch eine Entstehung der Oxalsäure durch unvollständige Verbrennung der Kohlehydrate angenommen, was nach den Arbeiten von Hildebrandt und P. Mayer vielleicht für abnorme Verhältnisse Geltung haben kann. Bei alimentärer Glykosurie oder Diabetes konnte indessen Luzzatto[5]) keine vermehrte Ausscheidung von Oxalsäure beobachten. Nach Dakin[6]) findet beim Kaninchen eine vermehrte Oxalsäureausscheidung nach Einfuhr von Glykol- oder Glyoxylsäure statt, und die Oxalsäure scheint nach ihm ein in vielen Fällen gebildetes intermediäres Stoffwechselprodukt zu sein, welches jedoch grösstenteils weiter verbrannt wird. Eine Oxalsäurebildung durch Oxydation der Harnsäure im Tierkörper hat man auch angenommen, wenn auch keine strenge bindenden Beweise für eine solche vorliegen[7]).

Abstammung der Oxalsäure.

Der Nachweis und die quantitative Bestimmung geschieht am besten nach dem von Salkowski eingeführten Verfahren: Ausschütteln mit Äther aus dem genügend eingedampften, angesäuerten Harne. Autenrieth und Barth verfahren hierbei in folgender Weise.

Die Tagesmenge Harn wird mit $CaCl_2$ im Überschuss und überschüssigem Ammoniak gefällt. Nach 18—20 Stunden wird abgenutscht, wobei das Filtrat klar sein muss; der Niederschlag wird in wenig Salzsäure gelöst und 4—5 mal mit je 150—200 ccm Äther (dem 3 p. c. absoluter Alkohol zugesetzt sind) ausgeschüttelt. Die vereinigten Ätherauszüge werden durch ein trockenes Filtrum filtriert und nach Zufügen von etwa 5 ccm Wasser destilliert. Die rückständige,

Nachweis und Bestimmung.

[1]) Mills, Virchows Arch. **99**; Lüthje, Zeitschr. f. klin. Med. **35** (Literaturangaben).

[2]) Reale u. Boeri, Wien. med. Wochenschr. 1895; Terray, Pflügers Arch. **65**; Salkowski, Berlin. klin. Wochenschr. 1900.

[3]) Zeitschr. f. physiol. Chem. **43**.

[4]) Vergl. Stradomsky, Virchows Arch. **163**; Mohr u. Salomon, Deutsch. Arch. f. klin. Med. **70**; Salkowski l. c.

[5]) Hildebrandt, Zeitschr. f. physiol. Chem. **35**; P. Mayer, Zeitschr. f. klin. Med. **47**; Luzzatto, Salkowski-Festschrift 1904.

[6]) Journ. of biol. Chem. **3**, S. **57**.

[7]) Vergl. Wiener, Ergebn. d. Physiol. **1**, Abt. 1.

nötigenfalls mit wenig Tierkohle entfärbte Flüssigkeit wird mit Chlorkalzium und Ammoniak gefällt, nach einiger Zeit mit Essigsäure schwach angesäuert und zuletzt das Oxalat durch Glühen in Ätzkalk übergeführt und gewogen. Nach Mac Lean[1]) gibt dieses Verfahren jedoch zu niedrige Werte, indem etwas Kalziumoxalat im Filtrate zurückbleibt und die ursprüngliche Methode von Salkowski, mit direktem Ausschütteln, soll zuverlässiger sein.

Allantoin (Glyoxyldiureid), $C_4H_6N_4O_3 = OC\begin{cases} NH.CH.HN.CO.NH_2 \\ NH.CO \end{cases}$

Allantoin.

soll im Harne von Kindern innerhalb der ersten acht Tage nach der Geburt und in sehr kleiner Menge auch im Harne Erwachsener (Gusserow, Ziegler und Hermann) vorkommen. In etwas reichlicherer Menge findet es sich in dem Harne Schwangerer (Gusserow). Nach Wiechowski enthält der Harn Erwachsener, wenn überhaupt, höchstens Spuren von Allantoin, und er vermisste dasselbe sowohl im Säuglingsharn wie im Fruchtwasser, wo es nach älteren Angaben vorkommen soll. Das Allantoin ist in dem Harne saugender Kälber (Wöhler), im Rinderharn (Salkowski) und im Harne anderer Tiere (Meissner) gefunden worden. Wiechowski hat es in verhältnismässig recht bedeutenden Mengen im Harne von Hund, Katze, Kaninchen und Affe gefunden und betrachtet es bei diesen Tieren als ein terminales Produkt des Stoffwechsels. Es findet sich ferner, wie zuerst Vauquelin und Lassaigne[2]) zeigten, in der Allantoisflüssigkeit der Kühe (woher der Name). Dass das Allantoin bei den Säugetieren, wenn auch nicht beim Menschen (Wiechowski) aus der Harnsäure entsteht, ist wohl fast sicher; und die Untersuchungen, welche eine solche Ansicht stützen, sind schon in dem Vorigen, bei Besprechung der Harnsäurezersetzung, erwähnt worden. Das Allantoin stammt also in letzter Hand ebenfalls aus den Purinstoffen, und dementsprechend wird seine Ausscheidung nach Minkowski, Cohn, Salkowski, Mendel und Brown[3]) durch Verfütterung von Thymus und Pankreas bedeutend gesteigert. Es wird beim Hunde nach Vergiftung mit Hydrazin (Borissow) Hydroxylamin, Semikarbazid und Amidoguanidin (Pohl) reichlich ausgeschieden, und auch diese vermehrte Ausscheidung dürfte in Beziehung zu dem Nukleinstoffwechsel stehen. Pohl[4]) hat nämlich bei Hunden nach Vergiftung mit Hydrazin in der Leber und in Spuren auch in anderen Organen Allantoin

Vorkommen und Abstammung.

[1]) Salkowski, Zeitschr. f. physiol. Chem. **29**; Autenrieth u. Barth ebenda **35**; H. Mac Lean ebenda **60**.

[2]) Ziegler u. Hermann bei Gusserow, Arch. f. Gynäkol. **3**. Beide zitiert nach Huppert-Neubauer, S. 377; Wöhler, Annal. d. Chem. u. Pharm. **70**; Salkowski, Zeitschr. f. physiol. Chem. **42**; Meissner, Zeitschr. f. rat. Med. (3) **31**; Lassaigne, Annal. de Chem. et Physiol. **17**; Wiechowski, Hofmeisters Beiträge **11** und Arch. f. exp. Path. u. Pharm. **60**.

[3]) Minkowski, Arch. f. exp. Path. u. Pharm. **41** und Zentralbl. f. innere Med. 1898; Cohn, Zeitschr. f. physiol. Chem. **25**; Salkowski, Zentralbl. f. d. med. Wiss 1898; Mendel u. Brown, Amer. Journ. of Physiol. **3**.

[4]) Borissow, Zeitschr. f. physiol. Chem. **19**; Pohl, Arch. f. exp. Path. u. Pharm. **46**; Poduschka ebenda **44**. Nach Underhill und Kleiner (Journ. of biol. Chem. **4**) hat jedoch das Hydrazin keine andere Wirkung auf die Allantoinausscheidung als die, welche durch die infolge der Vergiftung verweigerte Nahrungsaufnahme bedingt ist.

gefunden, während es in den Organen normaler Hunde nicht vorkommt, und er hat ferner bei der Autolyse von Darmschleimhaut, Leber, Thymus, Milz und Pankreas das Entstehen von Allantoin nachweisen können. Dass es in diesen Fällen um einen Zerfall von Zellen und eine enzymatische Harnsäurebildung mit nachfolgender Urikolyse mit Allantoinbildung sich handelt, dürfte wohl sehr wahrscheinlich sein. Das in den Tierkörper eingeführte Allantoin erscheint nach Poduschka und Minkowski[1]) bei Hunden fast vollständig, beim Menschen nur zu geringem Teil im Harne wieder und scheint bei den letzteren grösstenteils verbrannt zu werden. Allantoin und Nukleinstoffwechsel.

Das Allantoin ist eine in farblosen, oft zu sternförmigen Drusen vereinigten Prismen kristallisierende, in kaltem Wasser schwer, in siedendem leicht und auch in heissem Alkohol, kaum aber in kaltem oder in Äther lösliche Substanz. Eine wässerige Allantoinlösung gibt mit Silbernitrat allein keinen Niederschlag; bei vorsichtigem Zusatz von Ammoniak entsteht dagegen ein in überschüssigem Ammoniak löslicher, weisser, flockiger Niederschlag, $C_4H_5AgN_4O_3$, welcher nach einiger Zeit aus sehr kleinen, durchsichtigen mikroskopischen Tröpfchen besteht. Der Gehalt des getrockneten Niederschlages an Silber ist 40,75 p. c. Eine wässerige Allantoinlösung wird von Merkurinitrat gefällt. Bei anhaltendem Kochen reduziert das Allantoin die Fehlingsche Lösung. Es gibt die Schiffsche Furfurolreaktion weniger schnell und weniger intensiv als der Harnstoff. Die Murexidprobe gibt es nicht. Eigenschaften und Reaktionen.

Das Allantoin stellt man am einfachsten aus Harnsäure durch Oxydation derselben mit Bleihyperoxyd dar. Zur Darstellung des Allantoins aus Harn kann man das Verfahren von Loewi anwenden, dessen Prinzip folgendes ist. Der schwach saure Harn wird mit Merkuronitratlösung gefällt, das Filtrat mit H_2S behandelt und das neue Filtrat nach Entfernung des H_2S mit Magnesiumoxyd und Silbernitrat gefällt. Der abfiltrierte, ausgewaschene Niederschlag wird in warmem Wasser mit H_2S zerlegt und das Filtrat zur Trockne eingedampft. Den Rückstand extrahiert man mit heissem Wasser und fällt dann die erhaltene wässerige Lösung mit Merkurinitrat. Die ausgewaschene Fällung wird in Wasser mit H_2S zerlegt. Aus dem eingeengten Filtrate kristallisiert das Allantoin. Dieses Verfahren scheint jedoch nach Dakin nicht zur quantitativen Bestimmung des Allantoins geeignet zu sein. Zu diesem Zweck eignet sich, wie es scheint, das von Wiechowski[2]) ausgearbeitete Verfahren, dessen Prinzip in der Ausfällung des Allantoins mit verdünnter Merkuriazetatlösung bei Zusatz von konzentrierter Natriumazetatlösung besteht. Die näheren Details machen einen Hinweis auf die Originalaufsätze notwendig. Darstellung und Nachweis.

Glyoxylsäure, $C_2H_4O_4 = \begin{matrix} CH(OH)_2 \\ | \\ COOH \end{matrix}$ entsteht beim Kochen von sowohl Allantoin wie Harnsäure mit Alkalien und ferner bei der Oxydation mehrerer Stoffe, darunter Kreatin und Kreatinin. Sie ist ferner von Interesse dadurch, dass aus ihr und Harnstoff Allantoin synthetisch dargestellt werden kann, wie auch dadurch, dass sie in den Körper eingeführt Oxalsäure liefert. Über ihr Auftreten in dem Harne sind die Angaben etwas strittig[3]); da sie aber Glyoxylsäure.

[1]) Poduschka, Arch. f. exp. Path. u. Pharm. **44**; Minkowski ebenda **41**.

[2]) Loewi ebenda **44**; Wiechowski, Hofmeisters Beiträge **11** und Arch. f. exp. Path. u. Pharm. **60**; Dakin, Journ. of biol. Chem. **3**, S. 73.

[3]) Die Literatur über Vorkommen und Nachweis von Glyoxylsäure im Harne findet man bei Granström, Hofmeisters Beiträge **11**.

leicht im Körper zerstört wird, ist ihr Übergang in den Harn wenig wahrscheinlich oder jedenfalls etwas Seltenes.

Hippursäure (Benzoylaminoessigsäure), $C_9H_9NO_3 = C_6H_5 . CO . HN . CH_2 . COOH$. Beim Sieden mit Mineralsäuren oder Alkalien wie auch bei der Fäulnis des Harnes zerfällt diese Säure in Benzoesäure und Glykokoll. Umgekehrt wird sie aus diesen zwei Komponenten beim Erhitzen im zugeschmolzenen Rohre unter Austritt von Wasser nach folgendem Schema gebildet: $C_6H_5 . COOH + NH_2 . CH_2 . COOH = C_6H_5 . CO . NH . CH_2 . COOH + H_2O$. Die Säure kann auch synthetisch aus Benzamid und Monochloressigsäure: $C_6H_5 . CO . NH_2 + CH_2Cl . COOH = C_6H_5CO . NH . CH_2 . COOH + HCl$, wie auch auf verschiedene andere Weisen, am einfachsten aus Glykokoll und Benzoylchlorid bei Gegenwart von Alkali, dargestellt werden.

Hippursäuresynthesen.

Die Hippursäure kommt in grösster Menge in dem Harne der Pflanzenfresser, aber nur in geringer Menge in demjenigen der Fleischfresser vor. Die Menge der mit dem Harne des Menschen ausgeschiedenen Hippursäure ist bei gemischter Kost gewöhnlich kleiner als 1 g pro 24 Stunden; im Mittel beträgt sie 0,7 g. Nach reichlichem Genuss von Gemüse, namentlich von Obst, Pflaumen u. dergl., kann ihre Menge mehr als 2 g betragen. Ausser im Harne soll die Hippursäure angeblich auch im Schweisse, in Blut, Nebennieren der Rinder und in den Ichthyosisschuppen gefunden sein. Über die Menge der Hippursäure im Harne in Krankheiten ist kaum etwas Sicheres bekannt.

Vorkommen der Hippursäure.

Die Entstehung der Hippursäure im Organismus. Die Benzoesäure, bezw. die substituierten Benzoesäuren setzen sich im Körper in Hippursäure, bezw. substituierte Hippursäuren um. Ebenso gehen solche Stoffe in Hippursäure über, welche durch Oxydation (Toluol, Zimmtsäure, Hydrozimmtsäure) oder Reduktion (Chinasäure) in Benzoesäure verwandelt werden. Die Frage von dem Ursprunge der Hippursäure fällt daher auch in der Hauptsache mit der Frage von dem Ursprunge der Benzoesäure zusammen; denn die Entstehung des zweiten Komponenten, des Glykokolls, aus den Proteinsubstanzen im Tierkörper ist unzweifelhaft.

Entstehung der Hippursäure im Tierkörper.

Die Hippursäure findet sich im Harne hungernder Hunde (Salkowski) wie auch im Hundeharne bei ausschliesslicher Fleischkost (Meissner und Shepard, Salkowski u. a.)[1]). Dass die Benzoesäure in diesen Fällen von dem Eiweisse stammt, ist offenbar, und sie rührt, wie man allgemein annimmt, von der Eiweissfäulnis im Darme her. Unter den Produkten der Eiweissfäulnis ausserhalb des Körpers hat nämlich Salkowski die Phenylpropionsäure $C_6H_5 . CH_2 . CH_2 . COOH$, gefunden, welche im Körper zu Benzoesäure oxydiert und, mit Glykokoll gepaart, als Hippursäure ausgeschieden wird. Die Phenylpropionsäure scheint ihrerseits aus der aus mehreren Proteinsubstanzen dargestellten Aminophenyl-

Entstehung bei der Eiweissfäulnis.

[1]) Salkowski, Ber. d. d. chem. Gesellsch. **11**; Meissner u. Shepard, Unters. über das Entstehen der Hippurs. im tier. Org., Hannover 1866.

propionsäure (dem Phenylalanin) hervorzugehen. Die Vermutung, dass die Phenylpropionsäure bei der Darmfäulnis aus dem Tyrosin entstehe, scheint dagegen nach Baumann, Schotten und Baas[1]) wenigstens in der Regel nicht zutreffend zu sein. Die Bedeutung der Darmfäulnis für die Entstehung der Hippursäure geht übrigens daraus hervor, dass nach kräftiger Desinfektion des Darmes mit Kalomel bei Hunden die Hippursäure aus dem Harne verschwinden kann (Baumann)[2]).

Das reichlichere Auftreten der Hippursäure im Harne der Pflanzenfresser ist man geneigt gewesen, von einer mehr lebhaften Eiweissfäulnis im Darme herzuleiten. Nach Vasiliu[3]) kann dies indessen kaum richtig sein, weil dies, wie er durch Fütterungsversuche mit Kasein an Hammeln gefunden hat, eine gar zu intensive Eiweissfäulnis (sogar 40 p. c. des Eiweisses) voraussetzen würde. Der wesentlichste Grund liegt nach ihm teils darin, dass beim Pflanzenfresser ein geringerer Teil des Fenylalanins verbrannt und ein grösserer zur Hippursäurebildung verwertet wird als beim Menschen und dem Fleischfresser, und teils darin, dass in der Nahrung der Pflanzenfresser in reichlicher Menge eine stickstofffreie Muttersubstanz der Benzoesäure vorkommt. Dass die Hippursäure auch im Harne des Menschen bei gemischter Kost und besonders nach dem Genusse von Gemüse, Obst u. dergl. zum Teil aus besonderen, Benzoesäure bildenden aromatischen Substanzen, namentlich Chinasäure, hervorgeht, dürfte wohl kaum zu bezweifeln sein.

Entstehung bei Pflanzenfressern.

Die von Weiss und anderen vertretene Ansicht, dass zwischen Hippursäure- und Harnsäureausscheidung ein Parallelismus derart besteht, dass eine Steigerung der ersteren eine Verminderung der letzteren herbeiführt und dass beispielsweise die Chinasäure eine der vermehrten Hippursäurebildung entsprechende Verminderung der Harnsäureausscheidung bewirken soll (Weiss, Lewin), kann nicht als hinreichend begründet angesehen werden[4]) (Hupfer).

Hippursäure und Harnsäure.

Wie die eingehenden Untersuchungen von Wiechowski lehren, steht die Hippursäuresynthese in keinem direkten Abhängigkeitsverhältnis zu der Grösse des Eiweissstoffwechsels; sie schwankt dagegen mit der Zeitdauer der Benzoesäurezirkulation und der Menge des im Körper vorhandenen Glykokolls. Die Menge des letzteren im intermediären Stoffwechsel kann so bedeutend werden, dass bei Kaninchen nach Eingabe von Benzoesäure mehr als die Hälfte des gesamten Harnstickstoffes als Glykokoll vorhanden sein kann. Magnus-Levy[5]) fand bei Kaninchen und Hammeln bis zu 27,8 p. c. des Gesamtstickstoffes als Hippursäurestickstoff, und beide Forscher haben also so viel Hippursäurestickstoff gefunden, dass er nicht durch das im Eiweiss vorgebildete Glykokoll,

Glykokollbildung.

[1]) E. u. H. Salkowski, Ber. d. d. chem. Gesellsch. **12**; Baumann, Zeitschr. f. physiol. Chem. **7**; Schotten ebenda **8**; Baas ebenda **11**.

[2]) Ebenda **10**, S. 131.

[3]) H. Vasiliu, Mitt. d. landwirt. Inst. Breslau, Bd. **4**, 1907.

[4]) Weiss, Zeitschr. f. physiol. Chem. **25**, **27**, **38**; Lewin, Zeitschr. f. klin. Med. **42**; Hupfer, Zeitschr. f. physiol. Chem. **37**. Vergl. auch Wiener, Harnsäure, in Ergebn. d. Physiol. **1**, Abt. 1.

[5]) Wiechowski, Hofmeisters Beiträge **7** (Literatur); A. Magnus-Levy, Münch. med. Wochenschr. 1905.

welches etwa 4—5 p. c. von dem Gesamtstickstoffe des Nahrungs- und Körpereiweisses beträgt, gedeckt werden konnte.

Beim Fleischfresser (Hund) und beim Menschen ist nach Brugsch und R. Hirsch, P. Feigin und Brugsch das Verhalten ein anderes, indem hier nicht mehr Glykokoll zur Hippursäurebildung verfügbar sein soll als die Menge, welche durch Hydrolyse des Eiweisses abspaltbar ist. Nach J. Lewinski[1]) sollten allerdings auch beim Menschen nach reichlicher Zufuhr von Benzoesäure etwa 34 p. c. des Gesamtstickstoffes als Hippursäure ausgeschieden werden können, nach Brugsch soll aber diese Beobachtung unrichtig sein. Die reichliche Produktion von Hippursäure beim Pflanzenfresser veranlasste Abderhalden, Gigon und Strauss zu einer vergleichenden Untersuchung über den Vorrat an einigen Aminosäuren bei Fleisch- und Pflanzenfressern, und sie fanden, dass bei Katzen, Kaninchen und beim Huhn die prozentische Menge des aus dem gesamten Organismus (mit Ausschluss von Darminhalt und Fett bezw. Gefieder) durch Hydrolyse abspaltbaren Glykokolls, dieselbe, und zwar 2,33—3,34 p. c. des Eiweisses, war. Zur Erklärung der grossen Glykokollmengen, welche als Hippursäure ausgeschieden werden können, muss man also eine Neubildung von Glykokoll aus kohlenstoffreicheren Komplexen annehmen; und die Vermutung liegt darum nahe zur Hand, dass die Benzoesäure mit höheren Aminosäuren sich paart, aus welchen Verbindungen dann durch Oxydation die Hippursäure hervorgeht. Die zur Prüfung dieser Annahme von Magnus-Levy[2]) mit benzoylierten höheren Aminosäuren ausgeführten Untersuchungen lieferten indessen keine Stütze für dieselbe; wie die reichliche Bildung und Ausscheidung von Glykokoll zustande kommt, ist also noch unklar.

Glykokollvorrat und Glykokollbildung.

Als besonderes Organ der Hippursäuresynthese kann bei Hunden die Niere betrachtet werden (Schmiedeberg und Bunge)[3]). Bei anderen Tieren, wie beim Kaninchen, scheint die Hippursäurebildung auch in anderen Organen, wie in Leber und Muskeln, von statten zu gehen. Die Hippursäuresynthese ist also nicht ausschliesslich, wenn auch vielleicht bei einer bestimmten Tierart überwiegend, an ein bestimmtes Organ gebunden.

Ort der Hippursäuresynthese.

Eigenschaften und Reaktionen der Hippursäure. Die Säure kristallisiert in halbdurchsichtigen, milchweissen, langen, vierseitigen rhombischen Prismen oder Säulen oder, bei rascher Ausscheidung, in Nadeln. Sie löst sich in 600 Teilen kaltem Wasser, bedeutend leichter in heissem. Von Alkohol wird sie leicht, von Äther schwerer gelöst. Von Essigäther wird sie leicht, etwa 12 mal leichter als von Ätyläther gelöst. In Petroleumäther löst sie sich dagegen nicht.

Kristallform und Löslichkeit.

[1]) Brugsch u. Hirsch, Zeitschr. f. exp. Path. u. Ther. **3**; Brugsch, Malys Jahresb. **37**, S. 621 und Bioch. Zentralbl. **8**, S. 336; P. Feigin, Malys Jahresb. **36**, S. 631; J. Lewinski, Arch. f. exp. Path. u. Pharm. **58**.

[2]) Abderhalden, Gigon u. Strauss, Zeitschr. f. physiol. Chem. **51**; Magnus-Levy, Bioch. Zeitschr. **6**.

[3]) Arch. f. exp. Path. u. Pharm. **6**. Vergl. auch A. Hoffmann ebenda **7** und Kochs, Pflügers Arch. **20**; Bashford u. Cramer, Zeitschr. f. physiol. Chem. **35**.

Beim Erhitzen schmilzt die Hippursäure zuerst bei 187,5° zu einer öligen Flüssigkeit, die beim Erkalten kristallinisch erstarrt. Bei fortgesetztem Erhitzen zersetzt sie sich, die Masse wird rötlich, gibt ein Sublimat von Benzoesäure und entwickelt anfangs einen eigentümlichen, angenehmen Heugeruch und später einen Geruch nach Blausäure. Durch dieses Verhalten wie auch durch die Kristallform und die Unlöslichkeit in Petroleumäther unterscheidet sich die Hippursäure leicht von der Benzoesäure. Mit dieser Säure hat sie dagegen die Reaktion von Lücke gemeinsam; d. h. nach Eindampfen mit starker Salpetersäure zur Trockne und Erhitzen des mit Sand verriebenen Rückstandes in einem Glasröhrchen entwickelt sie einen intensiven, bittermandelähnlichen Geruch von Nitrobenzol. Die Hippursäure gibt mit Basen in den meisten Fällen kristallisierende Salze. Die Verbindungen mit Alkalien und alkalischen Erden sind in Wasser und Alkohol löslich. Die Silber-, Kupfer- und Bleisalze sind in Wasser schwer löslich, das Eisenoxydsalz ist unlöslich. Eigenschaften und Reaktionen.

Die Darstellung der Hippursäure geschieht am besten aus frischem Pferde- oder Kuhharn. Man kocht den Harn einige Minuten mit überschüssiger Kalkmilch. Aus der warm filtrierten, konzentrierten und dann abgekühlten Flüssigkeit fällt man die Hippursäure durch Zusatz von überschüssiger Salzsäure. Die stark gepressten Kristalle löst man in Kalkmilch unter Aufkochen, verfährt dann wie oben und fällt die Hippursäure zum zweiten Male aus dem stark konzentrierten Filtrate mit Salzsäure. Die Kristalle werden durch Umkristallisieren und (wenn nötig) Entfärben mit Tierkohle gereinigt. Darstellung der Hippursäure.

Die quantitative Bestimmung der Hippursäure im Harne kann in folgender Weise (Bunge und Schmiedeberg)[1]) geschehen. Man macht den Harn erst schwach alkalisch mit Soda, verdunstet ihn dann fast zur Trockne und laugt den Rückstand gründlich mit stärkstem Alkohol aus. Nach der Verdunstung des Alkohols löst man in Wasser, säuert mit Schwefelsäure an und extrahiert vollständig durch Schütteln (wenigstens 5 mal) mit neuen Portionen Essigäther. Den abgehobenen Essigäther wäscht man darauf wiederholt mit Wasser, welches mittelst eines Scheidetrichters entfernt wird, verdunstet ihn dann bei mässiger Temperatur und behandelt den eingetrockneten Rückstand wieder mit Petroleumäther, welcher Benzoesäure, Oxysäuren, Fett und Phenole löst, während die Hippursäure ungelöst zurückbleibt. Diesen Rückstand löst man nun in wenig warmem Wasser und verdunstet bei 50—60° C zur Kristallisation. Die Kristalle werden auf einem kleinen gewogenen Filtrum gesammelt. Die abfiltrierte Mutterlauge schüttelt man wiederholt mit Essigäther aus. Dieser letztere wird dann abgehoben und verdunstet; den Rückstand bringt man auf das obige, die ausgeschiedenen Kristalle enthaltende Filtrum, trocknet und wägt. Quantitative Bestimmung.

Phenazetursäure, $C_{10}H_{11}NO_3 = C_6H_5 . CH_2 . CO . HN . CH_2 . COOH$. Diese Säure, welche im Tierkörper durch eine Paarung der bei der Eiweissfäulnis entstehenden Phenylessigsäure, $C_6H_5 . CH_2 . COOH$, mit Glykokoll entsteht, ist von Salkowski[2]) aus Pferdeharn dargestellt worden, kommt aber wahrscheinlich auch im Menschenharne vor. Nach H. Vasiliu[3]) ist sie ein fast ebenso wichtiger Bestandteil des Pflanzenfresserharnes wie die Hippursäure.

[1]) Arch. f. exp. Path. u. Pharm. **6**. Bezüglich anderer Methoden, von Blumenthal, sowie von Pfeiffer, Bloch u. Riecke vergl. man Malys Jahresb. **30** u. **32**. Vergl. auch Wiechowski l. c.

[2]) Zeitschr. f. physiol. Chem. **9**.

[3]) Mitteil. d. landw. Inst. Breslau **4**.

Benzoesäure.

Benzoesäure. $C_7H_6O_2 = C_6H_5 . COOH$, ist im Kaninchen- und zuweilen auch in geringer Menge im Hundeharne (Weyl und v. Anrep) beobachtet worden. Von Jaarsveld und Stokvis und von Kronecker wurde sie auch im Menschenharne bei Nierenleiden gefunden. Das Vorkommen der Benzoesäure im Harne scheint von einer fermentativen Zersetzung der Hippursäure herzuleiten sein. Eine solche Zersetzung findet nämlich in einem alkalischen oder eiweisshaltigen Harne sehr leicht statt (van de Velde und Stokvis). Bei gewissen Tieren — Schwein und Hund — sollen die Organe (die Nieren) nach Schmiedeberg und Minkowski[1]) ein besonders Enzym, das Histozym Schmiedebergs, enthalten, welches die Hippursäure unter Abscheidung von Benzoesäure spalten soll.

Ätherschwefelsäuren.

Ätherschwefelsäuren. Bei der Eiweissfäulnis im Darme entstehen Phenole, als deren Muttersubstanz das Tyrosin zu betrachten ist, und ferner auch Indol und Skatol. Diese Stoffe, die zwei letztgenannten nachdem sie zu Indoxyl-, bezw. Skatoxyl oxydiert worden, gehen nach einer Paarung mit Schwefelsäure als Ätherschwefelsäuren in den Harn über. Die wichtigsten dieser Äthersäuren sind Phenol- und Kresolschwefelsäure — früher auch phenolbildende Substanz genannt — Indoxyl- und Skatoxylschwefelsäure. Zu derselben Gruppe gehören auch: die im Menschenharne nur in sehr geringer Menge vorkommende Brenzkatechinschwefelsäure, die nach Vergiftung mit Phenol auftretende Hydrochinonschwefelsäure und wahrscheinlich auch andere im Harne physiologisch vorkommende, noch nicht isolierte Äthersäuren. Die Ätherschwefelsäuren des Harnes sind von Baumann[2]) entdeckt und besonders studiert worden. Die Menge dieser Säuren im Menschenharne ist gering, der Pferdeharn enthält dagegen reichlichere Mengen davon. Nach den Bestimmungen von v. d. Velden schwankt die Menge der gepaarten Schwefelsäure im Menschenharne pro 24 Stunden zwischen 0,094 und 0,620 g. Das Verhältnis der Menge der Sulfatschwefelsäure A zu der Menge der gepaarten Schwefelsäure B bei Gesunden nimmt man gewöhnlich durchschnittlich gleich 10 : 1 an. Es zeigt aber, wie schon Baumann und Herter[3]) und nach ihnen viele andere Forscher gefunden haben, so grosse Schwankungen, dass es kaum erlaubt ist, eine Mittelzahl als die normale anzunehmen. Nach Einnahme von Phenolen und gewissen anderen aromatischen Substanzen, wie auch bei reichlicher Fäulnis innerhalb des Organismus, nimmt die Ausscheidung der Ätherschwefelsäuren stark zu. Umgekehrt wird sie herabgesetzt durch alles, was die Eiweissfäulnis im Darme hemmt oder herabdrückt. Aus diesem Grunde kann sie durch Kohlehydrate und einseitige Milchnahrung[4]) stark herabgedrückt werden. Auch durch gewisse Arzneimittel, die eine antiseptische Wirkung haben, ist es in einzelnen Fällen gelungen, die Darmfäulnis

Ausscheidungsgrösse der Ätherschwefelsäuren.

---

[1]) Weyl u. v. Anrep, Zeitschr. f. physiol. Chem. **4**; Jaarsveld u. Stokvis, Arch. f. exp. Path. u. Pharm. **10**; Kronecker ebenda **16**; van de Velde u. Stokvis ebenda **17**; Schmiedeberg ebenda **14**, S. 379; Minkowski ebenda **17**.

[2]) Pflügers Arch. **12** u. **13**.

[3]) v. d. Velden, Virchows Arch. **70**; Herter, Zeitschr. f. physiol. Chem. **1**.

[4]) Vergl. Hirschler, Zeitschr. f. physiol. Chem. **10**; Biernacki, Deutsch. Arch. f. klin. Med. **49**; Rovighi, Zeitschr. f. physiol. Chem. **16**; Winternitz ebenda; Schmitz ebenda **17** u. **19**.

und die Ätherschwefelsäureausscheidung herabzudrücken, doch sind die Angaben hierüber nicht einstimmig[1]).

Für das Studium der Intensität der Darmfäulnis unter verschiedenen Verhältnissen hat man im allgemeinen grosses Gewicht auf die Relation zwischen Gesamtschwefelsäure und gepaarter Schwefelsäure oder zwischen der letzteren und der Sulfatschwefelsäure gelegt. Mit Recht haben indessen mehrere Forscher, F. Müller, Salkowski und v. Noorden[2]) scharf hervorgehoben, dass diese Relation von untergeordnetem Werte ist und dass man vielmehr die absoluten Werte zu beachten hat. Hierzu ist indessen zu bemerken, dass auch die absoluten Werte für die gepaarte Schwefelsäure so stark schwanken, dass wir gegenwärtig keine, sei es obere oder untere Grenze für die normalen Werte sicher angeben können. Mengenverhältnisse.

Phenol- und p-Kresolschwefelsäure, $C_6H_5 . O . SO_2 . OH$ und $C_6H_4 \begin{cases} O . SO_2 . OH \\ CH_3 \end{cases}$. Diese Säuren finden sich als Alkalisalze im Harne des Menschen, in welchem auch Orthokresol nachgewiesen worden ist. Die Menge der Kresolschwefelsäure ist bedeutend grösser als die der Phenolschwefelsäure. Bei quantitativen Bestimmungen wurden indessen allgemein die zwei aus den Äthersäuren frei gemachten Phenole nicht gesondert, sondern gemeinschaftlich als Tribromphenol bestimmt. Die Menge Phenole, welche aus den Ätherschwefelsäuren des Harnes sich abscheiden lässt, beträgt nach Munk pro 24 Stunden 17—51 mg. Die früher allgemein geübte quantitative Bestimmungsmethode gibt indessen nach Rumpf wie nach Kossler und Penny[3]) so ungenaue Resultate, dass neue Bestimmungen sehr wünschenswert erscheinen. Bei Pflanzennahrung ist die Menge dieser Ätherschwefelsäuren grösser als bei gemischter Kost. Nach Einnahme von Karbolsäure, welche zum grossen Teil innerhalb des Organismus durch eine Synthese in Phenolätherschwefelsäure, daneben aber auch in Brenzkatechin- und Hydrochinonschwefelsäure[4]) wie auch, wenn die zur Bindung der Phenole verfügbare Schwefelsäure nicht ausreicht, in Phenolglukuronsäure[5]) übergeht, wird die Menge des Phenols und der Ätherschwefelsäuren im Harne auf Kosten der Sulfatschwefelsäure bedeutend vermehrt. Dasselbe gilt, wie oben erwähnt, auch für andere Phenole. Phenol und Kresolschwefelsäure.

---

[1]) Vergl. Baumann u. Morax, Zeitschr. f. physiol. Chem. **10**; Steiff, Zeitschr. f. klin. Med. **16**; Rovighi l. c.; Stern, Zeitschr. f. Hyg. **12**; Bartoschewitsch, Zeitschr. f. physiol. Chem. **17**; Mosse ebenda **23**.

[2]) F. Müller, Zeitschr. f. klin. Med. **12**, S. 63; v. Noorden ebenda **17**, S. 529; Salkowski, Zeitschr. f. physiol. Chem. **12**.

[3]) Munk, Pflügers Arch. **12**; Rumpf, Zeitschr. f. physiol. Chem. **16**; Kossler u. Penny ebenda **17**.

[4]) Vergl. Baumann, Pflügers Arch. **12** u. **13** und Baumann u. Preusse, Zeitschr. f. physiol. Chem. **3**, S. 156.

[5]) Schmiedeberg, Arch. f. exp. Path. u. Pharm. **14**, S. 307.

Phenolausscheidung in Krankheiten.

Eine vermehrte Ausscheidung der Phenolätherschwefelsäuren kommt bei lebhafterer Darmfäulnis bei Stauungen des Darminhaltes, wie bei Ileus, diffuser Peritonitis mit Atonie des Darmes oder tuberkulöser Enteritis, nicht aber bei einfacher Obstruktion vor. Ebenso ist die Ausscheidung bei der Resorption von Fäulnisprodukten aus eiterigen Geschwüren oder Abszessen anderswo im Körper vermehrt. Bei verschiedenen anderen Krankheitszuständen hat man auch in einzelnen Fällen hohe Werte für die Phenolausscheidung gefunden [1]).

Salze der Ätherschwefelsäuren.

Die Alkalisalze der Phenol- und Kresolschwefelsäuren kristallisieren in weissen, perlmutterglänzenden Blättchen, welche in Wasser ziemlich leicht löslich sind. Sie werden von siedendem, nur wenig aber von kaltem Alkohol gelöst. Beim Sieden mit verdünnten Mineralsäuren werden sie in Schwefelsäure und die entsprechenden Phenole zerlegt.

Die Phenolschwefelsäuren sind von Baumann synthetisch aus Kaliumpyrosulfat und Phenol- bezw. p-Kresolkalium dargestellt worden. Bezüglich ihrer Darstellung aus dem Harne, welche nach einer ziemlich komplizierten Methode geschieht, kann, wie auch bezüglich der allgemein bekannten Phenolreaktionen, auf ausführlichere Handbücher verwiesen werden. Zur quantitativen Bestimmung dieser Ätherschwefelsäuren bestimmte man früher durch Wägung die Menge Phenol, welche aus dem Harne als Tribromphenol abgeschieden wurde. Nunmehr führt man die Bestimmung nach der folgenden Methode aus.

Quantitative Bestimmung.

Methode von Kossler und Penny mit der Modifikation von Neuberg [2]). Das dieser Methode zugrunde liegende Prinzip ist folgendes. Man setzt zu der phenolhaltigen Flüssigkeit erst $\frac{N}{10}$ Natronlauge bis zu ziemlich stark alkalischer Reaktion hinzu, erwärmt die Flüssigkeit in einer mit einem Glasstöpsel verschliessbaren Flasche im Wasserbade und lässt dann $\frac{N}{10}$ Jodlösung in überschüssiger, genau abgemessener Menge zufliessen. Es entsteht hierbei zuerst Jodnatrium und Natriumhypojodit, welch' letzteres dann mit dem Phenol nach folgendem Schema Trijodphenol, bezw. Trijodkresol gibt: $C_6H_5OH + 3NaOJ = C_6H_2J_3 . OH + 3NaOH$. Nach dem Erkalten wird mit Schwefelsäure angesäuert und man bestimmt darauf das überschüssige, nicht verbrauchte Jod durch Titration mit $\frac{N}{10}$ Natriumthiosulfatlösung. Dieses Verfahren eignet sich ebenso gut zur Bestimmung des Parakresols. Von der verbrauchten $\frac{N}{10}$ Jodlösung zeigt 1 ccm 1,5670 mg Phenol oder 1,8018 mg Kresol an. Da die Bestimmung keinen Einblick in die wechselseitigen Mengenverhältnisse der zwei Phenole gewährt, muss natürlich die verbrauchte Jodmenge auf eines der beiden Phenole berechnet werden. Behufs der Ausführung einer solchen Bestimmung muss indessen der genügend konzentrierte, mit Schwefelsäure angesäuerte Harn vorerst destilliert und die Destillate einer umständlichen Reinigung durch Bleifällung und wiederholte Destillation (nach Neuberg) unterworfen werden. Man

Methode von Kossler, Penny und Neuberg.

[1]) Vergl. G. Hoppe-Seyler, Zeitschr. f. physiol. Chem. **12** (wo man auch die Literaturangaben findet) und Fedeli, Moleschotts Unters. **15**.

[2]) Kossler u. Penny, Zeitschr. f. physiol. Chem. **17**; Neuberg ebenda **27**.

vergl. hierüber die Arbeit von NEUBERG l. c. und HOPPE-SEYLER-THIERFELDERS Handbuch, 8. Auflage.

Die Methoden zur gesonderten Bestimmung der gepaarten Schwefelsäure und der Sulfatschwefelsäure sollen später, bei Besprechung der Methoden zur Bestimmung der Schwefelsäure des Harnes, abgehandelt werden.

Brenzkatechinschwefelsäure (und Brenzkatechin). Von BAUMANN ist diese Säure im Pferdeharne in ziemlich reichlicher Menge gefunden worden. Im Menschenharne kommt sie nur in äusserst geringer Menge und vielleicht nicht konstant vor; in reichlicherer Menge findet sie sich im Harne nach Einnahme von Phenol, Brenzkatechin oder Protokatechusäure. Brenzkatechinschwefelsäure.

Bei ausschliesslicher Fleischkost kommt diese Säure nicht im Harne vor und sie dürfte deshalb aus dem Pflanzenreiche stammen. Wahrscheinlich rührt sie von der Protokatechusäure her, welche nach PREUSSE zum Teil als Brenzkatechinschwefelsäure in den Harn übergeht. Zum Teil kann die Säure auch vielleicht von innerhalb des Organismus oxydiertem Phenol herrühren (BAUMANN und PREUSSE)[1].

Brenzkatechin oder o-Dioxybenzol, $C_6H_4(OH)_2$, wurde zum ersten Male von EBSTEIN und MÜLLER in dem Harne eines Kindes beobachtet. Der zuerst von BÖDEKER[2]) im Menschenharne gefundene, reduzierende Stoff Alkapton, welcher lange Zeit als mit dem Brenzkatechin identisch betrachtet wurde, dürfte in den meisten Fällen Homogentisinsäure gewesen sein (vergl. unten).

Das Brenzkatechin kristallisiert in Prismen, die in Alkohol, Äther und Wasser löslich sind. Es schmilzt bei 102—104° C und sublimiert in glänzenden Blättchen. Die wässerige Lösung nimmt bei Gegenwart von Alkali Sauerstoff aus der Luft auf, wird grün, braun und schliesslich schwarz. Versetzt man eine sehr verdünnte Eisenchloridlösung mit Weinsäure, macht sie darauf mit Ammoniak alkalisch und setzt dann dieses Reagenz zu einer wässerigen Brenzkatechinlösung, so erhält man eine violette oder kirschrote Flüssigkeit, die beim Übersättigen mit Essigsäure grün wird. Das Brenzkatechin wird von Bleiazetat gefällt. Es reduziert eine ammoniakalische Silberlösung bei Zimmertemperatur und reduziert alkalische Kupferoxydlösung in der Wärme, dagegen nicht Wismutoxyd. Brenzkatechin.

Ein brenzkatechinhaltiger Harn wird an der Luft, besonders bei alkalischer Reaktion, bald dunkel und reduziert alkalische Kupferoxydlösung in der Wärme. Zum Nachweis des Brenzkatechins konzentriert man den Harn, wenn nötig, filtriert, kocht nach Zusatz von Schwefelsäure zur Entfernung des Phenols und schüttelt nach dem Erkalten wiederholt mit Äther aus. Von den vereinigten Ätherauszügen wird der Äther abdestilliert. Den Rückstand neutralisiert man mit Baryumkarbonat und schüttelt wiederum mit Äther. Das nach dem Verdunsten des Äthers zurückbleibende Brenzkatechin kann durch Kristallisation aus Benzol gereinigt werden. Nachweis des Brenzkatechins.

Hydrochinon oder p-Dioxybenzol, $C_6H_4(OH)_2$, kommt oft nach Gebrauch von Phenol im Harne vor (BAUMANN und PREUSSE). Durch seine Zersetzungsprodukte. bedingt es hauptsächlich die dunkle Farbe, welche solcher Harn, sogen. „Karbolharn", an der Luft annimmt. Als normaler Harnbestandteil kommt das Hydrochinon nicht, wohl aber nach Verabreichung von Hydrochinon, vor; nach LEWIN[3]) soll es als Ätherschwefelsäure in den Harn des Kaninchens, als Zersetzungsprodukt des Arbutins, übergehen können. Hydrochinon.

Das Hydrochinon bildet rhombische Kristalle, die in heissem Wasser, in Alkohol und Äther leicht löslich sind. Es schmilzt bei 169° C. Es reduziert wie das Brenzkatechin leicht Metalloxyde. Gegen Alkalien verhält es sich wie dieses, wird aber nicht von Bleiazetat gefällt. Durch Eisenchlorid und andere Oxydationsmittel wird es zu Chinon oxydiert, welch letzteres an seinem eigentümlichen Geruche erkannt wird. Der Nachweis der Hydrochinonschwefelsäure im Harne gsschieht nach demselben Prinzipe wie derjenige der Brenzkatechinschwefelsäure.

Indoxylschwefelsäure. $C_8H_7NSO_4 = C_6H_4\langle{}^{C.O.SO_2.OH}_{NH}\rangle CH$, auch Harnindikan, früher Uroxanthin (HELLER) genannt, kommt in dem Harne als

[1]) BAUMANN u. HERTER, Zeitschr. f. physiol. Chem. **1**; PREUSSE ebenda **2**; BAUMANN ebenda **3**.

[2]) EBSTEIN u. MÜLLER, VIRCHOWS Arch. **62**; BÖDEKER, Zeitschr. f. rat. Med. (3) **7**.

[3]) VIRCHOWS Arch. **92**.

Indigobildende Substanzen.

Alkalisalz vor. Diese Säure ist die Muttersubstanz des grössten Teils des Harnindigos. Als Mass der im Harne vorkommenden Menge Indoxylschwefelsäure (und Indoxylglukuronsäure) betrachtet man die Menge Indigo, welche aus dem Harne abgeschieden werden kann. Diese Menge beträgt nach Jaffé[1]) für den Menschen 5—20 mg pro 24 Stunden. Der Pferdeharn enthält etwa 25 mal so viel indigobildende Substanz wie der Menschenharn.

Die Indoxylschwefelsäure stammt, wie oben (S. 488) erwähnt worden ist, aus dem Indol, welches im Körper erst zu Indoxyl oxydiert wird und dann mit der Schwefelsäure sich paart. Nach subkutaner Injektion von Indol wird die Indikanausscheidung sehr bedeutend vermehrt (Jaffé, Baumann und Brieger u. a.). Ebenso wird sie bei Tieren durch Einführung von Orthonitrophenylpropiolsäure vermehrt (G. Hoppe-Seyler)[2]). Das Indol wird bei der Eiweissfäulnis gebildet und aus der Fäulnis der eiweissreichen Sekrete im Darme erklärt sich auch das Vorkommen des Indikans im Harne beim Hungern. Der Leim vermehrt dagegen die Indikanausscheidung nicht.

Abstammung des Harnindikans.

Eine abnorm vermehrte Indikanausscheidung kommt bei solchen Krankheitsprozessen vor, welche mit Unwegsamkeit des Dünndarmes und einer infolge der lebhafteren Darmfäulnis reichlicheren Indolbildung im Darme einhergehen. Eine solche vermehrte Indikanausscheidung kommt, wie zuerst Jaffé zeigte, bei Unterbindung des Dünndarmes, nicht aber des Dickdarmes, bei Hunden vor, eine Beobachtung, welche durch die Versuche von Ellinger und Prutz mit „Gegenschaltung“ von Darmschlingen in neuester Zeit noch weiter bestätigt wurde. Ellinger und Prutz[3]) trennten bei Hunden eine Darmschlinge aus der Kontinuität, vereinigten ihr unteres Ende mit dem zuführenden, ihr oberes mit dem abführenden Darmlumen und erzeugten also durch die Antiperistaltik des gegengeschalteten Darmstückes eine Störung in der Fortbewegung des Darminhaltes. Es zeigte sich hierbei, dass Hindernisse im Dünndarme hohe Indikanausscheidung zur Folge hatten, während dagegen Hindernisse im Dickdarme keine solche Wirkung zeigten.

Indikan und Darmfäulnis.

Wie die im Darme kann auch die in anderen Organen und Geweben des Körpers verlaufende Eiweissfäulnis eine Vermehrung des Harnindikans herbeiführen. Einige Forscher, Blumenthal, Rosenfeld und Lewin, glaubten auch zeigen zu können, dass vermehrte Indikanausscheidung auch ohne Fäulnis durch einen vermehrten Gewebezerfall im Hunger und nach Phlorhizinvergiftung auftreten kann, eine Ansicht, die indessen von anderen Forschern, P. Mayer, Scholz und Ellinger lebhaft bekämpft wurde und unwahrscheinlich ist. Das Indol entsteht, wie es scheint, nicht beim Abbau des Eiweisses im Tierkörper aus dem Tryptophan (Indolaminopropionsäure) als Zwischenstufe, wohl aber

[1]) Pflügers Arch. **3**.

[2]) Jaffé, Zentralbl. f. d. med. Wiss. 1872; Baumann u. Brieger, Zeitschr. f. physiol. Chem. **3**; G. Hoppe-Seyler ebenda **7** u. **8**. Vergl. auch Porcher u. Hervieux, Journ. de Physiol. **7**.

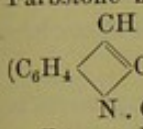
[3]) Jaffé, Virchows Arch. **70**; Ellinger u. Prutz, Zeitschr. f. physiol. Chem. **38**.

durch Fäulnis des letzteren im Darme. GENTZEN[1]) hat auch gezeigt, dass das Tryptophan, subkutan oder per os in den Körper eingeführt, nicht zu Indikanurie führt, wohl aber, wenn es im Dickdarme der bakteriellen Zersetzung anheimfällt. Auch die Angaben über Indikanausscheidung nach Oxalsäurevergiftung divergieren wesentlich. Nach Vergiftung mit Oxalsäure fanden HARNACK und v. LEYEN eine vermehrte Indikanausscheidung, und MORACZEWSKI glaubte bei Diabetes einen bestimmten Parallelismus zwischen Indikan- und Oxalsäuremenge konstatieren zu können. SCHOLZ dagegen erhielt, im Gegensatz zu HARNACK[2]), durch Oxalsäure keine Erhöhung der Indikanmenge.

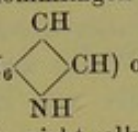
Indikan und Eiweisszerfall.

Die Indikanausscheidung wird, wie oben erwähnt, durch Einführung von Indol, aber auch von Indoxyl oder Indoxylkarbonsäure vermehrt. Die Indolkarbonsäure liefert dagegen nach PORCHER und HERVIEUX[3]) auffallenderweise nicht Indikan, sondern ein anderes Chromogen. BENEDICENTI hat ferner gezeigt, dass Indigblau oder damit analoge blaue oder grüne Farbstoffe nur aus solchen Indolabkömmlingen entstehen, in welchen, wie in N-Methylindol

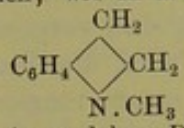
Verhalten der Indolderivate.



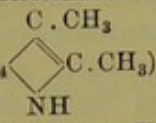
, α-Naphtindol



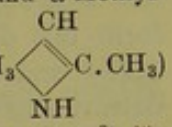
oder N-Methylindolin



die Wasesrstoffatome der beiden Methingruppen nicht alkylsubstituiert sind. Aus solchen Derivaten, in welchen ein oder zwei Wasserstoffatome alkylsubstituiert sind, wie z. B. Skatol und α-Methylindol, Dimethylindol



und Bz. 3, Pr. 2-Dimethylindol



entstehen dagegen rote Farbstoffe, ein Verhalten, welches auch PORCHER und HERVIEUX[3]) für mehrere alkylsubstituierte Indole beobachtet haben.

Eine vermehrte Indikanausscheidung ist in vielen Krankheiten beobachtet worden[4]) und hierbei ist auch die Phenolausscheidung fast regelmässig vermehrt. Ein phenolreicher Harn ist nicht immer reich an Indikan.

Das Kalisalz der Indoxylschwefelsäure, welches zuerst von BAUMANN und BRIEGER aus dem Harne mit Indol gefütterter Hunde rein dargestellt wurde, ist später von BAUMANN und THESEN[5]) in der Weise synthetisch dargestellt worden, dass sie erst durch Schmelzen von Phenylglyzin-Orthokarbonsäure mit Alkali das Indoxylalkali und dann aus diesem mit Kaliumpyrosulfat das indoxylschwefelsaure Salz darstellten. Es kristallisiert in farblosen glänzenden Tafeln oder Blättchen, welche in Wasser leicht, in Alkohol weniger leicht löslich sind.

Indoxylschwefelsaures Kali.

---

[1]) BLUMENTHAL, Arch. f. (Anat. u.) Physiol. 1901 Suppl. u. 1902, mit ROSENFELD, Charitéannalen **27** und HOFMEISTERs Beiträge **5**; LEWIN, HOFMEISTERs Beiträge **1**; MAYER, Arch. f. (Anat. u.) Physiol. 1902, Zeitschr. f. klin. Med. **47** und Zeitschr. f. physiol. Chem. **29**, **32**; SCHOLZ ebenda **38**; ELLINGER ebenda **39**; M. GENTZEN, Über die Vorstufen des Indols bei der Eiweissfäulnis im Tierkörper, Inaug.-Dissert., Königsberg 1904.

[2]) HARNACK, Zeitschr. f. physiol. Chem. **29**; SCHOLZ l. c.; MORACZEWSKI, Zentralbl. f. inn. Med. 1903.

[3]) Die Arbeiten von PORCHER u. HERVIEUX findet man in Compt. Rend. **145**, Compt. rend. soc. biol. **62** und Bull. soc. chim. (4) **1**. BENEDICENTI, Zeitschr. f. physiol. Chem. **53** und Arch. f. exp. Path. u. Pharm. 1908. Suppl. (SCHMIEDEBERG-Festschr.).

[4]) Vergl. JAFFÉ, PFLÜGERs Arch. **3**; SENATOR, Zentralbl. f. d. med. Wiss. 1877; G. HOPPE-SEYLER, Zeitschr. f. physiol. Chem. **12** (enthält ältere Literatur), auch Berl. klin. Wochenschr. 1892.

[5]) BAUMANN mit BRIEGER, Zeitschr. f. physiol. Chem. **3**, mit THESEN ebenda **23**.

Von Mineralsäuren wird es in Schwefelsäure und Indoxyl gespaltet, welch letzteres bei Luftabschluss in einen roten Körper, bei gleichzeitiger Anwesenheit von Oxydationsmitteln dagegen in Indigblau übergeht:

$$2\,C_8H_7NO + 2\,O = C_{16}H_{10}N_2O_2 + 2\,H_2O.$$

Auf diesem letzteren Verhalten gründet sich der Nachweis des Indikans.

Bezüglich der ziemlich umständlichen Darstellung der Indoxylschwefelsäure als Kalisalz aus dem Harne muss auf ausführlichere Handbücher verwiesen werden. Zum Nachweis des Harnindikans ist für gewöhnliche Fälle die folgende Methode von Jaffé-Obermayer, welche auch eine approximative Schätzung der Indikanmenge gestattet, genügend.

Indikanprobe nach Jaffé-Obermayer. Als Oxydationsmittel hat Jaffé Chlorkalk benutzt, während Obermayer Eisenchlorid und Salkowski Kupfersulfat verwendet. Auch andere Oxydationsmittel, wie Kaliumpermanganat, Kaliumbichromat, Alkalichlorat und Hydroperoxyd, letzteres von Porcher und Hervieux[1]) empfohlen, sind vorgeschlagen und verwendet worden. Mit dem Obermayerschen Reagenze wird die Probe in folgender Weise ausgeführt.

Indikanprobe.

Der sauer reagierende, widrigenfalls mit Essigsäure schwach angesäuerte Harn (Ellinger) wird mit Bleiessig, 1 ccm auf je 10 ccm Harn gefällt. 20 ccm des Filtrates werden in einem Reagenzglase nach Zusatz von 2—3 ccm Chloroform mit dem gleichen Volumen einer reinen konzentrierten Salzsäure (spez. Gew. 1,19), welche im Liter 2—4 g Eisenchlorid enthält, gemischt und unmittelbar darauf stark durchgeschüttelt. Das Chloroform färbt sich dabei, je nach dem Indikangehalte, allmählich schwächer oder stärker blau von gelöstem Indigblau. Neben Indigblau wird leicht etwas Indigrot gebildet, dessen Entstehung man in verschiedener Weise erklärt hat. Die Menge davon wird grösser, wenn die Oxydation langsam verläuft, und namentlich, wenn die Zersetzung in der Wärme geschieht (man vergl. hierüber die Arbeiten von Rosin, Bouma, Wang, Maillard, Ellinger und Hervieux[2]).

Obermayers Indikanprobe.

Nach Ellinger kann eine der Quellen der Indigorotbildung die sein, dass bei der Einwirkung des Reagenzes durch Überoxydation des Indoxyls etwas Isatin entsteht, welches mit Indoxyl in der salzsauren Lösung Indigrot bildet. Maillard dagegen ist der Ansicht, dass die blaue Substanz, welche aus dem mit Salzsäure vermischten Harne von Chloroform aufgenommen wird, nicht Indigotin (Indigblau), sondern eine andere, von ihm „Hemiindigotin" genannte Substanz ist, die in alkalischem Mittel fast sogleich zu Indigotin polymerisiert wird, bei saurer Reaktion dagegen in Indirubin (Indigrot) übergeht.

Bildung von Indirubin.

Die Chloroformlösung des Indigos kann auch zur quantitativen Bestimmung, teils kolorimetrisch nach Krauss und Adrian, durch Vergleich mit einer Chloroformindigolösung von bekanntem Gehalt, und teils durch Titration des Indigos als Indigosulfosäure mit Kaliumpermanganat nach Wang u. a. benutzt werden. Über die sicherste und zuverlässigste Bestimmungsmethode und namentlich über die Frage, ob und wie der Indigorückstand auszuwaschen ist (vergl. Wang, Bouma, Ellinger und Salkowski[3]), hat man sich jedoch nicht einigen können,

Quantitative Bestimmung.

[1]) Jaffé, Pflügers Arch. **3**; Obermayer, Wien. klin. Wochenschr. 1890; Salkowski, Zeitschr. f. physiol. Chem. **57**; Porcher u. Hervieux, Zeitschr. f. physiol. Chem. **39**.

[2]) Rosin, Virchows Arch. **123**; Bouma, Zeitschr. f. physiol. Chem. **27**, **30**, **32**, **39**; Wang ebenda **25**, **27**, **28**; Ellinger ebenda **38** u. **41**; Maillard, Bull. soc. chim. (3) **29** und Compt. Rend. **136**, ferner L'indoxyle urinaire et les couleurs qui en derivent Paris 1903 u. Zeitschr. f. physiol. Chem. **41**; Hervieux, Vergl. Bioch. Zentralbl. **8**, S. 54.

[3]) Krauss, Zeitschr. f. physiol. Chem. **18**; Adrian ebenda **19**; Wang ebenda **25**; Salkowski ebenda **42**.

und aus dem Grunde wird hier nur auf die Arbeiten der oben zitierten Forscher hingewiesen.

Auf Grund der Schwierigkeiten, welche aus der Bildung von Indirubin neben dem Indigotin entstehen, hat BOUMA empfohlen, sämtliches Indoxyl durch Kochen des Harnes mit isatinhaltiger Salzsäure in Indirubin umzuwandeln. Das Indirubin kann dann in Chloroform aufgenommen und, nach Reinigung des Chloroformrückstandes, durch Titration mit Kaliumpermanganat und Schwefelsäure bestimmt werden. OERUM[1]) hat auch eine, auf dem Verfahren von BOUMA gegründete kolorimetrische Bestimmungsmethode ausgearbeitet. Bestimmung.

Das Indol kann auch in den Harn als eine Glukuronsäure, die Indoxylglukuronsäure (SCHMIEDEBERG), übergehen. Bei Tieren hat man eine solche Säure nach Verabreichung des Natriumsalzes der o-Nitrophenylpropiolsäure in dem Harne gefunden (G. HOPPE-SEYLER). Unter ähnlichen Verhältnissen erhielten aber PORCHER und HERVIEUX[2]) bei Hund und Esel Indoxylschwefelsäure in dem Harne.

Freies Indigo, und zwar sowohl Indirubin wie Indigotin, kommen in seltenen Fällen in dem unzersetzten Harne vor. Solche Fälle sind in neuerer Zeit von GRÖBER und WANG[3]) beobachtet worden.

Skatoxylschwefelsäure, $C_9H_9NSO_4 = C_6H_4\langle{}^{C.CH_3}_{NH}\rangle C.O.SO_2.OH$, ist nicht mit Sicherheit als Bestandteil des normalen Harnes dargestellt worden, wogegen die Darstellung ihres Alkalisalzes aus diabetischem Harne einmal OTTO gelungen sein soll. Vielleicht kommt das Skatoxyl in normalem Harne als eine gepaarte Glukuronsäure vor (MAYER und NEUBERG)[4]), und jedenfalls nimmt man in dem Harne das Vorkommen von Skatolchromogenen an, aus welchen bei der Zersetzung mit starker Säure und einem Oxydationsmittel rote und rotviolette Farbstoffe entstehen. Skatoxylschwefelsäure.

Die Skatoxylschwefelsäure stammt, wenn sie überhaupt im Harne vorkommt, aus bei der Fäulnis im Darme gebildetem Skatol, welches nach der Oxydation zu Skatoxyl mit Schwefelsäure sich paart. Dass in den Körper eingeführtes Skatol wenigstens znm Teil in den Harn als eine Ätherschwefelsäure übergeht, ist von BRIEGER gezeigt worden. Das Indol und das Skatol zeigen jedoch insoferne ein verschiedenes Verhalten, als, wenigstens beim Hunde, das Indol reichliche Mengen Ätherschwefelsäure, das Skatol dagegen nur unbedeutende Mengen davon gibt (MESTER)[5]). Die Angaben hierüber sind indessen etwas streitig. Abstammung der Skatoxylschwefelsäure.

Die Bedingungen für die Entstehung des Indols und des Skatols bei der Eiweissfäulnis im Darme sind nach HERTER grundverschieden, indem Skatol durch andere Fäulnisbakterien als das Indol erzeugt wird. So bildet beispielsweise Bacillus coli communis zwar Indol, aber

[1]) BOUMA, Zeitschr. f. physiol. Chem. **32**; OERUM ebenda **45**.

[2]) SCHMIEDEBERG, Arch. f. exp. Path. u. Pharm. **14**; G. HOPPE-SEYLER, Zeitschr. f. physiol. Chem. **7** u. **8**; PORCHER u. HERVIEUX, Journ. de Physiol. **7**.

[3]) GRÖBER, Münch. med. Wochenschr. 1904; WANG, SALKOWSKI-Festschr. 1904.

[4]) OTTO, PFLÜGERS Arch. **33**; MAYER u. NEUBERG, Zeitschr. f. physiol. Chem. **29**.

[5]) BRIEGER, Ber. d. d. chem. Gesellsch. **12** und Zeitschr. f. physiol. Chem. **4**, S. 414, MESTER ebenda **12**.

Indol- und Skatol im Darme.

nur Spuren von Skatol, während das letztere durch gewisse anaerobe Fäulnisbakterien gebildet wird. Eine wichtige Zwischenstufe bei der Skatolbildung soll die Indolessigsäure (Skatolkarbonsäure nach SALKOWSKI) sein, welche auch in den Harn übergehen kann und nach HERTER [1]) das Chromogen des Uroroseins ist.

Skatolchromogen.

Das Kaliumsalz der Skatoxylschwefelsäure kristallisiert, es löst sich in Wasser, schwerer in Alkohol. Von Eisenchlorid wird die wässerige Lösung stark violett gefärbt. Von konzentrierter Salzsäure wird die Lösung rot und dann scheidet sich ein roter Niederschlag ab. Dieser Niederschlag (von Skatolrot) ist nach dem Waschen mit Wasser unlöslich in Äther, löst sich aber in Amylalkohol. Bei Destillation mit Zinkstaub entwikelt der rote Farbstoff einen starken Geruch nach Skatol.

Skatolreaktionen.

Bei der JAFFÉschen Indikanprobe färben sich „skatoxylhaltige" Harne schon bei Zusatz von Salzsäure dunkelrot bis violett; mit Salpetersäure färben sie sich kirschrot, mit Eisenchlorid und Salzsäure beim Erwärmen rot. Eine Rotfärbung des Harnes kann auch durch das Auftreten von Indigorot (Indirubin) bedingt sein, und eine Verwechselung mit diesem Farbstoffe kann also stattfinden. ROSIN [2]) hat sogar die Ansicht ausgesprochen, dass beim Menschen keine Skatolchromogene im Harne überhaupt vorkommen und dass die hierher gehörenden Angaben auf Verwechselung von sog. Skatolrot mit Indigorot oder Urorosein beruhen. Dass Skatolderivate im Menschenharne bisweilen vorkommen, kann man jedoch nicht leugnen, und um Verwechselung mit Indigorot zu vermeiden, hat man sich zu erinnern, dass das Indigorot sowohl in Chloroform wie in Äther löslich, das Skatolrot dagegen in beiden unlöslich ist. Das letztere löst sich dagegen in Amylalkohol und diese Lösung zeigt einen Absorptionsstreifen nahe an der Linie **D**, zwischen ihr und **E**, entsprechend $\lambda = 577—550$ (PORCHER und HERVIEUX [3]).

Skatolrot und Urorosein

Bezüglich einer möglichen Verwechselung von Skatolrot mit Urorosein ist ferner daran zu erinnern, dass auch das Urorosein ein Skatolrot sein dürfte. Das Chromogen des Uroroseins ist, wie HERTER in einem Falle zeigen konnte, identisch mit der Indolessigsäure, welche unter Kohlensäureabspaltung in Skatol übergeht. Nach HERTER [4]) soll nun allerdings das Urorosein nicht mit Skatolrot identisch sein; für die Identität beider sprechen aber Untersuchungen von STAAL, GROSSER, PORCHER und HERVIEUX [5]), und die beiden letztgenannten Autoren bezeichnen beide Stoffe als identisch, indem sie dasselbe Spektrum und dasselbe chemische Verhalten zeigen.

Indolessigsäure (Skatolkarbonsäure) $C_{10}H_9NO_2 = C_6H_4\langle\begin{matrix}C.CH_2.COOH\\ \diagdown\!\!\diagup\\ NH\end{matrix}\rangle CH$. Diese Säure, deren Vorkommen im normalen Harne schon SALKOWSKI wahrscheinlich machte, tritt — wenn

[1]) Journ. of biol. Chem. **4**.

[2]) ROSIN, VIRCHOWS Arch. **123**.

[3]) Zeitschr. f. physiol. Chem. **45**.

[4]) Journ. of biol. Chem. **4**.

[5]) STAAL, Zeitschr. f. physiol. Chem. **46**; GROSSER ebenda **44**; PORCHER u. HERVIEUX, ebenda **45**, Compt. Rend. **138** u. Journ. de Physiol. **7**.

sie wirklich das Chromogen des sog. Uroroseins ist und wenn also die über das Vorkommen des letzteren gewonnenen Erfahrungen auf sie übertragbar sind — bei besonderen Fäulnisvorgängen im Darme (HERTER) und bei verschiedenen Krankheiten, besonders bei kachektischen Zuständen, im Harne auf. Nach WECHSELMANN[1]) kommt sie (richtiger das Urorosein) in Spuren im normalen Harne, reichlicher im Pferde- und besonders reichlich im Kuhharne vor. In den Tierkörper eingeführt, geht sie unverändert in den Harn über. Indolessigsäure.

Die Säure kristallisiert in Blättchen, die bei 165° C schmelzen und bei stärkerem Erhitzen unter Kohlensäureabspaltung Skatol liefern. Die mit Salzsäure angesäuerte und mit ein wenig Eisenchlorid versetzte Lösung der Säure wird beim Sieden kirschrot. Mit etwas Säure und ein wenig Nitrit, ebenso wie mit Salzsäure und Chlorkalk, wird die Lösung rot, trübt sich und scheidet einen roten Farbstoff ab, welcher in Amylalkohol löslich ist und den oben erwähnten Streifen zwischen **D** und **E** gibt. Dieser rote Farbstoff soll Urorosein sein. Eigenschaften.

Urorosein hat NENCKI[2]) einen roten Farbstoff genannt, welcher unter den bei Besprechung der Indolessigsäure genannten Verhältnissen im Harne auftritt. Der Farbstoff ist nicht im Harne präformiert, sondern entsteht aus seinem Chromogen (Indolessigsäure), wenn man den Harn mit konzentrierter Salzsäure ohne anderen Zusatz versetzt. Der Harn wird hierbei rotgefärbt. Nach HERTER geschieht dies jedoch nicht in dem ganz frischen Harne, sondern erst nachdem in ihm durch Bakterienwirkung eine Bildung von Nitrit, welches bei der Reaktion als Oxydationsmittel wirkt, stattgefunden hat. Von dem Indirubin unterscheidet sich das Urorosein wesentlich durch dieselben Eigenschaften wie das Skatolrot, mit dem es nach einigen identisch sein soll (vergl. oben). Urorosein.

Aromatische Oxysäuren. Bei der Eiweissfäulnis im Darme entstehen, aus dem Tyrosin als Zwischenstufe, die Paraoxyphenylessigsäure und die Paraoxyphenylpropionsäure, welche beide zum allergrössten Teil unverändert in den Harn übergehen. Die Menge dieser Säuren ist gewöhnlich sehr klein. Sie wird aber unter denselben Verhältnissen wie die der Phenole vermehrt, und namentlich bei der akuten Phosphorvergiftung soll sie bedeutend vermehrt sein. Ein geringer Teil dieser Oxysäuren ist auch an Schwefelsäure gebunden. Oxysäuren.

Ausser diesen beiden im Menschenharne regelmässig vorkommenden Oxysäuren kommen im Harne bisweilen auch andere Oxysäuren vor. Hierher gehören die Homogentisinsäure bei Alkaptonurie, die bei akuter Leberatrophie von SCHULTZEN und RIESS im Harne gefundene Oxymandelsäure, die im Kaninchenharn nach Verfütterung von Tyrosin von BLENDERMANN gefundene Oxyhydroparakumarsäure, die nach BAUMANN[3]) zuweilen im Pferdeharn auftretende Gallussäure und die bisher nur im Hundeharne gefundene Kynurensäure (Oxychinolinkarbonsäure). Wenn auch nicht alle diese Säuren zu den physiologischen Harnbestandteilen gehören, so werden sie jedoch hier in einem Zusammenhange abgehandelt. Aromatische Oxysäuren.

Die **Paraoxyphenylessigsäure** $C_8H_8O_3 = C_6H_4\begin{cases}OH\\CH_2 . COOH\end{cases}$ und die **p-Oxyphenylpropionsäure** (Hydroparakumarsäure) $C_9H_{10}O_3 = C_6H_4\begin{cases}OH\\CH_2 . CH_2 . COOH\end{cases}$ kristallisieren und sind beide in Wasser und in Äther löslich. Jene schmilzt bei 148°, diese bei 125° C. Beim Erwärmen mit dem MILLONschen Reagenze geben beide eine schön rote Farbe. Oxysäuren.

[1]) SALKOWSKI, Zeitschr. f. physiol. Chem. **9**; WECHSELMANN, zit. nach Bioch. Zentralbl. **5**, S. 784.

[2]) NENCKI u. SIEBER, Journ. f. prakt. Chem. (N. F.) **26**.

[3]) SCHULTZEN u. RIESS, Chem. Zentralbl. 1869; BLENDERMANN, Zeitschr. f. physiol. Chem. **6**, S. 257; BAUMANN ebenda **6**, S. 193.

Nachweis der Oxysäuren.

Zum Nachweis dieser zwei Oxysäuren verfährt man nach BAUMANN in folgender Weise. Man erwärmt den Harn, zur Vertreibung der flüchtigen Phenole, nach Zusatz von Salzsäure einige Zeit im Wasserbade. Nach dem Erkalten schüttelt man dreimal mit Äther aus und schüttelt darauf den Ätherauszug mit schwacher Sodalösung, welche die Oxysäuren aufnimmt, während der Rest der Phenole im Äther gelöst zurückbleibt. Die alkalische Lösung der Oxysäuren säuert man darauf schwach mit Schwefelsäure an, schüttelt abermals mit Äther aus, hebt den Äther ab, lässt ihn verdunsten, löst den Rückstand in wenig Wasser und prüft diese Lösung mit dem MILLONschen Reagenze. Die zwei Oxysäuren lassen sich am sichersten durch ihren verschiedenen Schmelzpunkt unterscheiden. Bezüglich des zur Isolierung und Trennung der zwei Oxysäuren voneinander dienenden Verfahrens wird auf ausführlichere Handbücher verwiesen.

Homogentisinsäure (Dioxyphenylessigsäure) $C_8H_8O_4$ = $C_6H_3\begin{cases}OH(1)\\OH(4)\\CH_2\,.\,COOH(5)\end{cases}$. Diese, zuerst von MARSHALL[1]) entdeckte und von ihm vorläufig „glycosuric acid" genannte Säure ist von WOLKOW und BAUMANN in einem Falle von Alkaptonurie in grösserer Menge isoliert und eingehend studiert worden. Sie nannten die Säure, welche der Gentisinsäure homolog ist, Homogentisinsäure und sie zeigten, dass die Eigentümlichkeiten des sogenannten Alkaptonharnes in diesem Falle von dieser Säure herrührten. Dieselbe Säure ist später von EMBDEN, wie von GARNIER und VOIRIN, OGDEN, GARROD und vielen anderen bei Alkaptonurie gefunden worden. Auch die von GEYGER[2]) aus Alkaptonharn isolierte „Glykosursäure" scheint mit der Homogentisinsäure identisch zu sein.

Homogentisinsäure.

Die Menge der ausgeschiedenen Säure, welche in den meisten Fällen zwischen 3 bis 7 g pro 24 Stunden schwankt und nur in Ausnahmefällen höhere Werte, 14—16 g, erreicht hat, wird durch eiweissreiche Nahrung vermehrt. Eingabe von Tyrosin vermehrt, wie zuerst WOLKOW und BAUMANN und EMBDEN fanden und spätere Forscher bestätigt haben, bei Personen mit Alkaptonurie die Menge der Homogentisinsäure im Harne. Nachdem LANGSTEIN und F. MEYER in einem Falle von Alkaptonurie gezeigt hatten, dass der Gehalt des Eiweisses an Tyrosin, selbst wenn man denselben maximal berechnet, zur Deckung der Homogentisinsäuremenge nicht ausreichen kann und dass man folglich auch eine andere Quelle (das Phenylalanin) für das Alkapton annehmen muss, lieferten dann FALTA und LANGSTEIN[3]) den direkten Beweis, dass die Homogentisinsäure auch aus Phenylalanin entsteht. Die Ausscheidung der Säure wird auch, wie ABDERHALDEN, BLOCH und RONA[4]) gezeigt haben, beim Alkaptonuriker durch Zufuhr von Tyrosin oder Phenylalanin in der Form von

Ursprung der Säure.

[1]) The Medical News of Philadelphia 1887. January 8.

[2]) WOLKOW u. BAUMANN, Zeitschr. f. physiol. Chem. **15**; EMBDEN ebenda **17** u. **18**; GARNIER u. VOIRIN, Arch. de Physiol. (5) **4**; OGDEN, Zeitschr. f. physiol. Chem. **20**; GEYGER, zit. nach EMDEN l. c. **18**. Die Literatur findet man im übrigen bei K. FROMHERZ, Über Alkaptonurie. Inaug.-Diss. Freiburg 1908.

[3]) LANGSTEIN und MEYER, Deutsch. Arch. f. klin. Med. **78**; FALTA und LANGSTEIN, Zeitschr. f. physiol. Chem. **37**; FALTA, Der Eiweiss-Stoffwechsel bei der Alkaptonurie. Habilitationsschr. Naumburg a. S. 1904.

[4]) Zeitschr. f. physiol. Chem. **52**.

Polypeptiden, sowohl Di- wie Tripeptiden, vermehrt. Das p-Tyrosin und das Phenylalanin gehen bei Alkaptonurie sogar quantitativ in Homogentisinsäure über (Falta). Das m- und o-Tyrosin geht dagegen nach Blum [1]) bei Alkaptonurikern nicht in Homogentisinsäure über, und das Dibromtyrosin liefert ebenso wenig wie bromierte oder jodierte Eiweisskörper Homogentisinsäure (Falta). Nach den Untersuchungen von Langstein und Meyer und besonders von Falta liefern beim Alkaptonuriker verschiedene Eiweisskörper verschiedene Mengen Homogentisinsäure, und zwar grössere Mengen in dem Masse, wie die Eiweissstoffe reicher an Tyrosin und Phenylalanin sind. Ursprung der Säure.

Eine Folge hiervon ist die, dass der Quotient H (= Homogentisinsäure): N (Stickstoff) nach Einfuhr von verschiedenen Eiweisskörpern ein verschiedener wird. So hat man z. B. für das Kasein H: N als Mittel viel höher als für das Eiereiweiss gefunden. In den meisten untersuchten Fällen von Alkaptonurie fand man H : N gleich 40 à 50 : 100 und bei einem und demselben Alkaptonuriker ist er, wenn keine wesentliche Änderung der Ernährung stattfindet, verhältnismässig konstant. Quotient H : N.

Wolkow und Baumann suchten die Entstehung der Homogentisinsäure aus Tyrosin durch abnorme Gärungsvorgänge in den oberen Teilen des Darmes zu erklären, aber diese Ansicht hat man wohl nunmehr allgemein verlassen. Gegen dieselbe und für eine Homogentisinsäurebildung in den Geweben spricht entschieden die Beobachtung von Abderhalden, Bloch und Rona [2]), dass das Glyzyl-l-Tyrosin auch nach subkutaner Zufuhr die Homogentisinsäurebildung vermehrt. Die Homogentisinsäure wird ferner vom gesunden Organismus, wenn man nicht zu grosse Mengen der Säure auf einmal einführt, verbrannt, und man ist wohl nunmehr auch allgemein der Ansicht, dass die Alkaptonurie eine Anomalie des Eiweissstoffwechsels ist. Entstehung der Säure.

Um die Art dieser Anomalie und den Ursprung der Homogentisinsäure zu verstehen, hat man sich zunächst daran zu erinnern, dass nach den Untersuchungen von O. Neubauer und Falta. Langstein u. a. [3]) nur solche aromatische Säuren im Körper in Homogentisinsäure übergehen, welche eine dreigliedrige Seitenkette haben, die in α-Stellung, nicht aber in β-Stellung zu der Karboxylgruppe durch NH_2, OH oder H substituiert ist. Solche Säuren sind also p-Tyrosin, Phenylalanin, Phenyl-α-Milchsäure und Phenylbrenztraubensäure. Man könnte also (Falta) sich vorstellen, dass das Phenylalanin durch Desamidierung in Phenyl-α-Milchsäure, $C_6H_5 . CH_2 . CHOH . COOH$, überginge, aus welcher dann durch Aufnahme von zwei Hydroxylgruppen erst Dioxyphenyl-α-Milchsäure (Uroleuzinsäure), $(OH)_2C_6H_3 . CH_2 . CHOH . COOH$, und darauf aus der letzteren durch Oxydation Dioxyphenylessigsäure (Homogentisinsäure) $(HO)_2 C_6 H_3 . CH_2 . COOH$ entstände. Eine analoge Umwandlung wie das Entstehung der Homogentisinsäure.

[1]) Arch. f. exp. Path. u. Pharm. **59**.

[2]) Zeitschr. f. physiol. Chem. **52**.

[3]) Zeitschr. f. physiol. Chem. **42**; vergl. ferner Fussnote 3, S. 696, und Fromherz l. c.

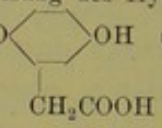
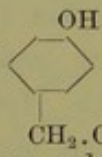
Phenylalanin könnte auch das Tyrosin durchmachen, wobei eine Verschiebung der OH-Gruppe aus der Parastellung jedoch angenommen werden muss.

Nach Neubauer[1]) soll dagegen das Tyrosin, wie andere Aminosäuren, erst in die entsprechende Ketosäure, p-Oxyphenylbrenztraubensäure, $OH.C_6H_4.CH_2.CO.COOH$, übergehen, die zu dem entsprechenden Chinol (unter Umlagerung) oxydiert und in Hydrochinonbrenztraubensäure, $(OH)_2C_6H_3.CH_2.CO.COOH$, umgesetzt wird. Aus der letzteren würde unter oxydativer Kohlensäureabspaltung die Homogentisinsäure $(OH)_2C_6H_3.CH_2.COOH$ hervorgehen. Das Phenylalanin würde entweder über Phenylbrenztraubensäure oder über Tyrosin in p-Oxyphenylbrenztraubensäure übergehen und dann wie oben abgebaut werden.

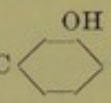
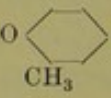
Entstehung der Säure.

Nach den nun erwähnten Hypothesen würde der Abbau des Tyrosins und Phenylalanins über die Homogentisinsäure geschehen, und die Stoffwechselanomalie bei der Alkaptonurie würde also darin bestehen, dass der Abbau an diesem Punkte stehen bleibt und dass die Fähigkeit, den Benzolring zu spalten, dem Organismus des Alkaptonurikers abgeht.

Wesen der Alkaptonurie.

Die Schwierigkeit, welche früher der Annahme einer Umwandlung des Tyrosins in Homogentisinsäure im Wege stand und welche in der verschiedenen Stellung des Hydroxyls zu der Seitenkette in den beiden Stoffen lag — wie durch das Schema  (Homogentisinsäure) und  (Tyrosin) veranschaulicht wird — besteht nicht

Verschiebung von Molekülen.

länger, seitdem man andere analoge Vorgänge kennen gelernt hat. Ein solches Beispiel liefert die von T. Kumagai und R. Wolffenstein[2]) ausgeführte Oxydation von Parakresol, , mit Kaliumpersulfat in saurer Lösung. Hierbei entstand nämlich nicht das erwartete 3,4-Dioxytoluol  , sondern das Homohydrochinon,  , und es fand also eine Verschiebung der Alkylgruppe statt.

Garrod[3]), welcher selbst mehrere Fälle von Alkaptonurie beobachtete, hat auch Zusammenstellungen der bis dahin veröffentlichten Fälle gemacht und er konnte hierdurch zeigen, dass diese Anomalie des Eiweissstoffwechsels öfters bei Männern als bei Weibern vorkommt, und ferner, dass Blutsverwandtschaft der Eltern (Geschwisterkinder) zur Alkaptonurie prädisponiert.

Die Homogentisinsäure gibt beim Schmelzen mit Kali Gentisinsäure (Hydrochinonkarbonsäure) und Hydrochinon. In den Darmkanal des Hundes eingeführt, geht sie zum Teil in Toluhydrochinon über, welches in Form der Ätherschwefelsäure ausgeschieden wird. Die Homogentisinsäure ist auch von Baumann und Fränkel aus Gentisinaldehyd als Ausgangsmaterial, und von

Homogentisinsäure.

[1]) Zit. nach Zentralbl. f. Physiol. **23**, S. 76.

[2]) Ber. d. d. chem. Gesellsch. **41**.

[3]) Med. chirurg. Transact. 1899, Vol. **82** (wo alle damals bekannten Fälle zusammengestellt sind), ferner The Lancet 1901 u. 1902; Garrod u. Hele, Journ. of Physiol. **33**.

O. Neubauer und Flatow [1]) aus o-Oxyphenylglyoxylsäure über die Hydrochinonglyoxylsäure und die Hydrochinonglykolsäure als Zwischenstufen synthetisch dargestellt worden.

Die Säure kristallisiert mit 1 Mol. Wasser in grossen, durchsichtigen prismatischen Kristallen, die bei gewöhnlicher Temperatur unter Abgabe des Kristallwassers undurchsichtig werden. Sie schmilzt bei 146,5—147° C. Sie ist leicht löslich in Wasser, Alkohol und Äther, aber fast unlöslich in Chloroform und Benzol. Sie ist optisch inaktiv und gärungsunfähig. Ihre wässerige Lösung zeigt das Verhalten des sogen. Alkaptonharnes. Sie wird also nach Zusatz von sehr wenig Natronlauge oder Ammoniak unter Aufnahme von Sauerstoff von der Oberfläche aus grünlich-braun verfärbt und nach Umschütteln wird sie rasch dunkelbraun bis schwarz. Sie reduziert alkalische Kupferlösung schon bei schwachem Erwärmen und ammonikalische Silberlösung sofort in der Kälte. Dagegen reduziert sie alkalische Wismutlösung nicht. Mit dem Millonschen Reagenze gibt sie einen zitronengelben Niederschlag, der beim Erwärmen hell ziegelrot wird. Eisenchlorid gibt eine rasch vorübergehende Blaufärbung der Lösung. Beim Sieden mit konzentrierter Eisenchloridlösung tritt Geruch nach Chinon auf. Mit Benzoylchlorid und Natronlauge gibt sie bei Gegenwart von Ammoniak das bei 204° C schmelzende Amid der Dibenzoylhomogentisinsäure, welches auch zur Isolierung der Säure aus dem Harne und Erkennung derselben benutzt werden kann (Orton nnd Garrod). Unter den Salzen ist zu nennen das kristallwasserhaltige Bleisalz mit 34,79 p. c. Pb. Dieses Salz schmilzt bei 214—215° C. Eigenschaften.

Um die Säure aus dem Harne darzustellen, erhitzt man den Harn zum Sieden, setzt zu je 100 ccm 5—6 g festes Bleiazetat hinzu, filtriert sobald das Salz sich gelöst hat und lässt das Filtrat an einem kühlen Orte 24 Stunden zur Kristallisation stehen (Garrod). Das getrocknete, fein gepulverte Bleisalz wird in Äther aufgeschlemmt und durch einen Schwefelwasserstoffstrom vollständig zersetzt. Nach dem spontanen Verdunsten des Äthers erhält man die Säure in fast farblosen Kristallen (Orton und Garrod)[2]). Darstellung.

Behufs der quantitativen Bestimmung hat Baumann ein Verfahren angegeben, nach welchem man die Säure durch Titration mit $\frac{N}{10}$ Silberlösung bestimmt. Hinsichtlich dieses Verfahrens wird auf die Arbeiten von Baumann, C. Th. Mörner, Mittelbach, Garrod und Hurtley hingewiesen. Ein anderes Verfahren rührt von Denigès[3]) her.

Uroleuzinsäure, $C_9H_{10}O_5$, nach Huppert wahrscheinlich eine Dioxyphenylmilchsäure, $C_6H_3(OH)_2 . CH_2 . CH(OH) . COOH$, hat Kirk eine von ihm aus dem Harne von Kindern mit Alkaptonurie, wo sich auch Homogentisinsäure vorfand, dargestellte Säure genannt. Langstein und Meyer[4]) glaubten auch kleine Mengen davon in einem von ihnen studierten Falle Uroleuzinsäure.

[1]) Baumann u. Fränkel, Zeitschr. f. physiol. Chem. **20**; Neubauer u. Flatow ebenda **52**.

[2]) Orton u. Garrod, Journ. of Physiol. **27**; Garrod ebenda **23**.

[3]) Mittelbach, Deutsch. Arch. f. klin. Med. **71** (wo man die Arbeiten von Baumann u. Mörner findet); Garrod u. Hurtley, Journ. of Physiol. **33**; Denigès, Chem. Zentralbl. 1897, I. S. 338.

[4]) Huppert, Zeitschr. f. physiol. Chem. **23**; Kirk, Brit. med. Journ. 1886 u. 1888, Langstein u. Meyer l. c.

von Alkaptonurie gefunden zu haben. Die Säure hatte den Schmelzpunkt 130—133° C. In ihrem Verhalten zu Alkalien bei Luftzutritt, zu alkalischer Kupferlösung und ammoniakalischer Silberlösung wie auch zu MILLONS Reagenz ähnelt sie der Homogentisinsäure sehr.

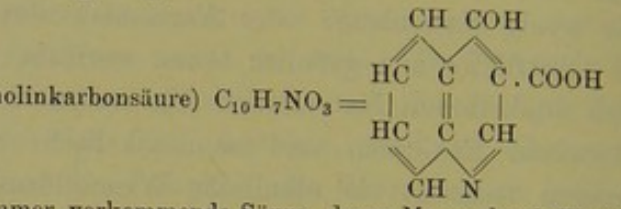
NEUBAUER und FLATOW, welche die Dioxyphenyl-α-Milchsäure synthetisch darstellten, fanden, dass diese Säure ganz andere Eigenschaften als die sog. Uroleuzinsäure hat. GARROD und HURTLEY[1]) haben ferner gezeigt, dass man leicht eine unreine Homogentisinsäure von niedigerem Schmelzpunkt erhält, und sie machen es wahrscheinlich, dass die älteren Angaben über eine Uroleuzinsäure auf Irrungen beruhen.

Oxymandelsäure.

Oxymandelsäure, $C_8H_8O_4$, Paraoxyphenylglykolsäure, $HO.C_6H_4.CH(OH).COOH$ ist, wie oben gesagt, im Harne bei akuter Leberatrophie gefunden worden. Die Säure kristallisiert in seideglänzenden Nadeln. Sie schmilzt bei 162°; sie ist leicht löslich in heissem, weniger in kaltem Wasser, leicht löslich in Alkohol und Äther, nicht aber in heissem Benzol. Sie wird von Bleiessig, nicht aber von Bleizucker gefällt.

Kynurensäure.

Kynurensäure, (γ-Oxy-β-Chinolinkarbonsäure) $C_{10}H_7NO_3$ =



ist eine im Hundeharne oft, aber nicht immer vorkommende Säure, deren Menge durch Fleischnahrung vermehrt wird. Im Katzenharne kommt sie nicht vor. Nachdem LANGSTEIN und GLAESSNER die Muttersubstanz der Säure unter den alkohollöslichen, durch Azeton fällbaren Produkten der Pankreasverdauung nachgewiesen hatten, ist es später ELLINGER[2]) gelungen, den sicheren Beweis dafür zu liefern, dass diese Muttersubstanz das Tryptophan ist. Durch Einführung von Tryptophan in den Organismus hat er nämlich nicht nur bei Hunden, sondern auch bei Kaninchen eine Kynurensäurebildung erzeugen können.

Eigenschaften.

Die Säure kristallisiert, löst sich nicht in kaltem Wasser, ziemlich gut in heissem Alkohol und gibt ein in dreieckigen farblosen Blättchen kristallisierendes Baryumsalz. Beim Erhitzen schmilzt die Säure und zerfällt in Kohlensäure und Kynurin. Beim Abdampfen auf dem Wasserbade mit Salzsäure und Kaliumchlorat zur Trockne, entsteht ein rötlicher Rückstand, der mit Ammoniak erst braungrün und dann smaragdgrün sich färbt (JAFFÉS Reaktion)[3]).

Farbstoffe und Chromogene.

Harnfarbstoffe und **Chromogene.** Die gelbe Farbe des normalen Harnes rührt vielleicht von mehreren Farbstoffen, zum allergrössten Teil aber von dem Urochrom her. Daneben scheint der Harn als regelmässigen Bestandteil eine sehr kleine Menge Hämatoporphyrin zu enthalten. Uroerythrin kommt ebenfalls oft, wenn auch nicht immer, im normalen Harne vor. Endlich enthält der gelassene Harn, wenn er der Einwirkung des Lichtes ausgesetzt gewesen ist, regelmässig einen gelben Farbstoff, das Urobilin, welches unter der Einwirkung von Licht (SAILLET) und Luft (JAFFÉ, DISQUÉ[4]) u. a.) aus einem Chromogen, dem Urobilinogen, hervorgeht. Ausser diesem Chromogen enthält der Harn jedoch auch verschiedene andere Stoffe, aus welchen durch Einwirkung von chemischen Agenzien Farbstoffe entstehen können. So können durch Einwirkung von Säuren Huminsubstanzen, zum Teil aus den Kohlehydraten

---

[1]) Journ. of Physiol. **36**.

[2]) GLAESSNER u. LANGSTEIN, HOFMEISTERS Beiträge **1**; ELLINGER, Ber. d. d. chem. Gesellsch. **37**, S. 1804 und Zeitschr. f. physiol. Chem. **43**. Die ältere Literatur über Kynurensäure findet man bei JOSEPHSOHN, Beiträge zur Kenntnis der Kynurensäureausscheidung beim Hunde, Inaug.-Diss. Königsberg 1898.

[3]) Zeitschr. f. physiol. Chem. **7**. Über Kynurensäure vergl. man ferner das Werk von HUPPERT-NEUBAUER, 10. Aufl.; MENDEL u. JACKSON, Amer. Journ. of Physiol. **2**; MENDEL u. SCHNEIDER ebenda **5**; CAMPS, Zeitschr. f. physiol. Chem. **33**.

[4]) JAFFÉ, Zentralbl. f. d. med. Wiss. 1868 u. 1869 und VIRCHOWS Arch. **47**; DISQUÉ, Zeitschr. f. physiol. Chem. **2**; SAILLET, Revue de méd. **17**, 1897.

des Harnes, entstehen (v. Udránszky), abgesehen davon, dass solche Substanzen zuweilen auch aus den angewendeten Reagenzien, wie aus unreinem Amylalkohol, hervorgehen können (v. Udránszky)[1]). Zu diesen, durch Säurewirkung unter Luftzutritt aus normalem Harne erhaltenen Huminkörpern sind zu rechnen: das Urophäin von Heller, die von verschiedenen Forschern (Plósz, Thudichum, Schunck)[2]) beschriebenen Uromelanine u. a. Aus der Indoxylschwefelsäure, bezw. der Indoxylglukuronsäure, lässt sich Indigblau (Uroglauzin von Heller, Urozyanin, Zyanurin und andere Farbstoffe älterer Forscher[3]) abspalten. Aus den gepaarten Indoxyl- (und Skatoxyl-)säuren können rote Farbstoffe entstehen, und solchen Ursprunges sind wahrscheinlich das Urrhodin (Heller), das Urorubin (Plósz) und das Urohämatin (Harley). Das Urorosein (Nencki und Sieber)[4]) scheint ein Skatolderivat zu sein. (vergl. oben). Farbstoffe und Chromogene.

Auf die verschiedenen, als Zersetzungsprodukte aus normalem Harne erhaltenen Farbstoffe kann hier nicht des Näheren eingegangen werden. Das Hämatoporphyrin ist schon in einem vorigen Kapitel (6. Blut) abgehandelt worden und wird übrigens am besten im Zusammenhange mit den pathologischen Harnfarbstoffen besprochen. Es bleiben hier also nur das Urochrom, das Urobilin und das Uroerythrin der Besprechung übrig.

Urochrom nennt Garrod den gelben Farbstoff des Harnes. Denselben Namen hatte schon früher Thudichum[5]) einem von ihm isolierten, weniger reinen Harnfarbstoffe gegeben. Die Angaben über die Zusammensetzung und Eigenschaften des Urochroms divergieren übrigens so bedeutend, dass es mindestens sehr fraglich ist, ob jemand diesen Farbstoff bisher rein in den Händen gehabt hat. Das Urochrom ist eisenfrei aber stickstoffhaltig. Dombrowsky fand den Stickstoffgehalt gleich 11,15, Hohlweg gleich 9,89 und Klemperer gleich 4,2 p. c. Das Urochrom enthält nach Dombrowsky etwa 5 p. c. Schwefel, während andere, in neuester Zeit Hohlweg, Salomonsen und Mancini es schwefelfrei fanden[6]). Urochrom. Nach Garrod steht es in naher Beziehung zu dem Urobilin und es soll nach Garrod durch „aktiven“ Azetaldehyd in Urobilin umgewandelt werden können, während umgekehrt das letztere nach Riva[7]) durch Oxydation mit Permanganat einen urochromähnlichen Stoff liefern soll. Diese Beziehungen der zwei Farbstoffe zu einander werden von Dombrowsky geleugnet. Dagegen scheint man darüber einig zu sein, dass das Urochrom unter geeigneten Verhältnissen Pyrrolreaktionen geben

[1]) v. Udránszky, Zeitschr. f. physiol. Chem. **11**, **12** u. **13**.

[2]) Plósz, Zeitschr. f. physiol. Chem. **8**; Thudichum, Brit. med. Journ. **201** und Journ. f. prakt. Chem. **104**; Schunck, zit. nach Huppert-Neubauer, 10. Aufl., S. 509.

[3]) Vergl. Huppert-Neubauer, S. 161.

[4]) Über diese und andere rote Farbstoffe vergl. Huppert-Neubauer, S. 593 u. 597; Nencki u. Sieber, Journ. f. prakt. Chem. (2) **26**.

[5]) Garrod, Proc. Roy. Soc. **55**; Thudichum l. c.

[6]) Dombrowsky, Zeitschr. f. physiol. Chem. **54**; Hohlweg, Bioch. Zeitschr. **13**; Salomonsen ebenda **13**; Mancini ebenda **13**; Klemperer, Berlin. klin. Wochenschr. **40**.

[7]) Garrod, Journ. of Physiol. **21** u. **29**; Riva, zit. nach Huppert-Neubauer S. 524.

kann. Salomonsen und namentlich Mancini hat ein Bromderivat des Urochroms, dessen Muttersubstanz von dem letzteren Uropyrryl (von der ungefähren Formel $C_{36}H_{47}N_7O_{12}$) genannt wird, dargestellt.

Eigenschaften.

Das Urochrom, wie man es bisher gewonnen hat, ist amorph, braun, sehr leicht löslich in Wasser und Weingeist, sehr schwer löslich in absolutem Alkohol. Es löst sich nur sehr wenig in Essigäther, Amylalkohol und Azeton; in Äther, Chloroform und Benzol ist es unlöslich. Es wird gefällt von Kupfer- oder Bleiazetat, Silbernitrat, Merkuriazetat, Phosphorwolfram- und Phosphormolybdänsäure. Beim Sättigen des Harnes mit Ammoniumsulfat bleibt ein grosser Teil des Urochroms in Lösung. Das Urochrom zeigt keinen Absorptionsstreifen im Spektrum und es fluoresziert nicht nach Zusatz von Ammoniak und Chlorzink. Von Säuren wird es sehr leicht unter Bildung von braunen Substanzen, Uromelaninen, zersetzt.

Darstellung.

Die Darstellung des Urochroms geschieht nach einer ziemlich umständlichen Methode, die in erster Linie darauf basiert, dass das Urochrom beim Sättigen des Harnes mit Ammoniumsulfat zum grössten Teil in Lösung bleibt. Setzt man dem Filtrate eine passende Menge Alkohol hinzu, so sammelt sich auf der Salzlösung eine klare, gelbe, alkoholische Schicht, welche das Urochrom enthält und zu weiterer Verarbeitung verwendet wird (Garrod, O. Bocchi[1]). Klemperer dagegen nimmt den Farbstoff aus dem Harne mit Tierkohle auf, wäscht mit Wasser, um Indikan und andere Stoffe zu entfernen, trocknet, extrahiert mit Alkohol und verwendet dann die alkoholische Lösung zur weiteren Reinigung nach Garrod. Hohlweg, Salomonsen und Mancini nehmen ebenfalls den Farbstoff aus dem vorher mit Kalzium- oder Baryumsalzen gefällten Harne mit Tierkohle auf. Dombrowsky wendet dagegen ein ganz anderes Verfahren an, welches auf der Fällbarkeit des Urochroms durch Kupferazetat basiert. Bezüglich der näheren Details dieser verschiedenen Methoden wird auf die Originalarbeiten hingewiesen.

Quantitative Bestimmung.

Zur quantitativen Bestimmung des Urochroms haben Dombrowsky, Browinski und Dombrowsky[2]) Methoden ausgearbeitet, deren Wert jedoch erst nach weiteren Untersuchungen über die Reinheit und Zusammensetzung ihres Urochroms sich beurteilen lässt. Die von ihnen gefundenen Werte werden aus dem Grunde hier nicht mitgeteilt. Die quantitative Bestimmung kann nach Klemperer kolorimetrisch mit Hilfe einer Lösung von Echtgelb G geschehen. Wenn man 0,1 g dieses Farbstoffes in 1 Liter Wasser löst und von dieser Lösung 5 ccm mit Wasser zu 50 ccm verdünnt, so entspricht diese Lösung der Farbenstärke und Farbentönung einer Lösung von 0,1 p. c. Urochrom. Man hat also den Harn mit Wasser zu verdünnen, bis diese Farbenstärke erreicht wird. Der Vergleich geschieht in Gefässen mit planparallelen Wandungen.

Urobilin hat Jaffé[3]) einen, zuerst von ihm aus dem Harne isolierten Farbstoff genannt, welcher wesentlich durch seine starke Fluoreszenz und sein Absorptionsspektrum charakterisiert ist. Es haben darauf andere Forscher nach

---

[1]) Garrod l. c.; Bocchi, Hofmeisters Beiträge **11**.

[2]) Dombrowski, Zeitschr. f. physiol. Chem **54**, mit J. Browinski, Bull. Acad. d. scienc. Cracovie 1908; Klemperer l. c.

[3]) Zentralbl. f. d. med. Wiss. 1868 u. 1869 und Virchows Arch. **47**.

verschiedenen Methoden aus dem Harne derartige Farbstoffe isoliert, die zwar untereinander kleine Differenzen zeigen, die aber im wesentlichen wie das Jaffésche Urobilin sich verhalten. Man hat deshalb auch von verschiedenen Urobilinen, wie von normalem, febrilem, physiologischem und pathologischem Urobilin gesprochen[1]). Die Möglichkeit, dass im Harne verschiedene Urobiline vorkommen können, ist allerdings nicht in Abrede zu stellen; da aber das Urobilin eine leicht veränderliche, von anderen Harnfarbstoffen schwer zu reinigende Substanz ist, muss die Frage nach dem Vorkommen verschiedener Urobiline noch als eine offene bezeichnet werden. Nach Saillet[2]) kommt im Menschenharne ursprünglich kein Urobilin sondern nur eine Muttersubstanz desselben, das Urobilinogen, vor, aus dem das Urobilin im gelassenen Harne unter dem Einflusse des Lichtes entstehen soll. Urobilin.

Urobilinähnliche Stoffe, sogen. Urobilinoide, hat man sowohl aus Gallen- wie aus Blutfarbstoff, und zwar sowohl durch Oxydation wie durch Reduktion dargestellt. Aus dem Bilirubin hat Maly durch Reduktion mit Natriumamalgam sein Hydrobilirubin und Disqué ein noch mehr urobilinähnliches Produkt gewonnen, während Stokvis aus dem Cholezyanin durch Oxydation mit ein wenig Bleihyperoxyd ein Choletelin darstellen konnte, welches wesentlich wie das Urobilin sich verhielt. Aus dem Hämatin oder Hämatoporphyrin haben Hoppe-Seyler, Le Nobel, Nencki und Sieber durch Reduktion mit Zinn oder Zink und Salzsäure Urobilinoide erhalten, während Mac Munn[3]) durch Oxydation von Hämatin mit Hydroperoxyd in schwefelsäurehaltigem Alkohol einen Farbstoff erhielt, der mit dem normalen Harnurobilin identisch sein soll. Es liegt auf der Hand, dass nicht alle diese Urobiline identisch sein können. Urobilinoide.

Nach der Ansicht vieler Forscher sollte das Urobilin mit dem Hydrobilirubin identisch sein. Nach den Untersuchungen von Hopkins und Garrod[4]) ist diese Ansicht nicht richtig, denn, abgesehen von anderen kleineren Differenzen haben die beiden Stoffe eine wesentlich verschiedene Zusammensetzung. Das Hydrobilirubin enthält **C** 64,68; **H** 6,93; **N** 9,22 (Maly), während das Harnurobilin dagegen **C** 63,46; **H** 7,67 und **N** 4,09 p. c. enthält. Das Urobilin aus den Fäzes, das Sterkobilin, hat dieselbe Zusammensetzung wie das Harnurobilin mit 4,17 p. c. Stickstoff. Zusammensetzung des Urobilins.

Das Harnurobilin kann also nicht mit dem Hydrobilirubin identisch sein;

---

[1]) Vergl. Mac Munn, Proc. Roy. Soc. **31** u. **35**, Ber. d. d. chem. Gesellsch. **14** und Journ. of Physiol. **6** u. **10**; Bogomoloff, Malys Jahresb. **22**; Eichholz, Journ. of Physiol. **14**; Ad. Jolles, Pflügers Arch. **61**.

[2]) Rev. d. médec. **17** (1897).

[3]) Maly, Annal. d. Chem. u. Pharm. **163**; Disqué, Zeitschr. f. physiol. Chem. **2**; Stokvis, Zentralbl. f. d. med. Wiss. 1873, S. 211 u. 449; Hoppe-Seyler, Ber. d. d. chem. Gesellsch. **7**; Le Nobel, Pflügers Arch. **40**; Nencki und Sieber, Monatsh. f. Chem. **9** und Arch. f. exp. Path. u. Pharm. **24**; Mac Munn, Proc. Roy. Soc. **31**.

[4]) Journ. of Physiol. **22**.

dies schliesst aber natürlich nicht die Möglichkeit aus, dass das Urobilin, einer allgemein verbreiteten Ansicht gemäss, aus dem Bilirubin (wenn auch nicht durch einfache Reduktion und Wasseraufnahme) im Darme entsteht. Für diese Ansicht sprechen auch mehrere sowohl physiologische wie klinische Beobachtungen [1]), unter denen zu nennen sind: das regelmässige Vorkommen im Darmkanale von aus Gallenfarbstoff unzweifelhaft entstandenem Sterkobilin von derselben Zusammensetzung wie das Harnurobilin; die Abwesenheit von Urobilin im Harne von Neugeborenen wie auch bei vollständig gehindertem Zufluss von Galle zum Darme und umgekehrt die vermehrte Urobilinausscheidung bei stärkerer Darmfäulnis. Auf der anderen Seite gibt es aber Forscher, die, wesentlich auf klinischen Beobachtungen gestützt, den ausschliesslich enterogenen Ursprung des Urobilins leugnen und das Urobilin durch eine Umwandlung des Bilirubins andererorts als im Darme, durch eine Oxydation desselben oder auch durch eine Umwandlung des Blutfarbstoffes, entstehen lassen [2]). Die Möglichkeit einer verschiedenartigen Entstehungsweise des Harnurobilins in Krankheiten ist allerdings nicht in Abrede zu stellen; dass aber dieser Farbstoff unter physiologischen Verhältnissen aus dem Gallenfarbstoffe wenigstens hauptsächlich im Darme gebildet wird, dürfte wohl kaum zu bezweifeln sein.

Entstehungsweise des Urobilins.

Das Urobilin kommt nicht im Harne aller Tiere vor und beim Kaninchen fehlt es nach Fromholdt sowohl im Harne wie in den Fäzes. Im Leichenblute des Menschen kommt nach Biffi [3]) reichlich Urobilin oder Urobilinogen vor, während es dagegen normalerweise im Leben in dem Blute fehlt. Bei der Lungenentzündung kommt es dagegen nach ihm auch im Leben im Blute vor.

Urobilin im Blute.

Die Menge des Urobilins im Harne ist unter physiologischen Verhältnissen eine sehr wechselnde. Saillet fand 30—130 mg und G. Hoppe-Seyler 80 bis 140 mg in der 24stündigen Harnmenge.

Über die Ausscheidung von Urobilin in Krankheiten liegen zahlreiche Beobachtungen von Jaffé, Disqué, Gerhardt, G. Hoppe-Seyler [4]) u. a. vor. Die Menge ist vermehrt bei Blutergüssen, in solchen Krankheiten, die mit einer Zerstörung von Blutkörperchen verbunden sind, wie auch nach Ein-

Urobilin in Krankheiten.

---

[1]) Vergl. hierüber: Fr. Müller, Schles. Gesellsch. f. vaterl. Kultur 1892; D. Gerhardt, Über Hydrobilirubin und seine Bez. zum Ikterus, Inaug.-Diss., Berlin 1889; Beck, Wien. klin. Wochenschr. 1895; V. Harley, Brit. med. Journ. 1896; Fischler, Zeitschr. f. physiol. Chem. **48**.

[2]) Bezüglich der verschiedenen Theorien über die Entstehung des Urobilins vergl. man V. Harley, Brit. med. Journ. 1896; A. Katz, Wien. med. Wochenschr. 1891, Nr. 28—32; Grimm, Virchows Arch. **132**; Zoja in Conferenze cliniche italiane Ser. **1 a** Vol. 1. Conf. 7 a. W. Hildebrandt, Zeitschr. f. klin. Med. **59**; U. Biffi, Boll. d. scienc. med. di Bologna (8) Anno **78**, **7**.

[3]) Fromholdt, Zeitschr. f. physiol. Chem. **53**; Biffi, Folia hämatol. **4** u. l. c. Boll. **78**.

[4]) Hinsichtlich der hierher gehörenden Literatur wird auf die Dissertation von D. Gerhardt, Über Hydrobilirubin und seine Beziehungen zum Ikterus, Berl. 1889, wie auch auf G. Hoppe-Seyler, Virchows Arch. **124**, hingewiesen.

wirkung von einigen Blutgiften, wie Antifebrin und Antipyrin. Sie ist ferner vermehrt gefunden bei Fieber, Herzfehlern, Bleikolik, atrophischer Leberzirrhose, nach Behebung von Gallenstauung und namentlich reichlich bei dem sogen. Urobilinikterus.

Die Eigenschaften des Urobilins können je nach der Darstellungsweise und der Beschaffenheit des verwendeten Harnes etwas abweichend sein, und es können deshalb hier nur die wesentlichsten Eigenschaften erwähnt werden. Das Urobilin ist amorph, je nach der Darstellungsmethode braun, rötlich-braun, rot oder rotgelb. Es löst sich leicht in Alkohol, Amylalkohol und Chloroform, weniger leicht in Äther und in Essigäther. In Wasser ist es wenig löslich, die Löslichkeit wird jedoch durch die Gegenwart von Neutralsalzen erhöht. Durch vollständige Sättigung mit Ammoniumsulfat kann es, besonders nach Zusatz von Schwefelsäure, vollständig aus dem Harne gefällt werden (Méhy)[1]. Von Alkalien wird es gelöst und durch Säurezusatz aus der alkalischen Lösung wieder gefällt. Aus der sauren (wässerig-alkoholischen) Lösung wird es von Chloroform teilweise aufgenommen; Alkalilösungen entziehen aber dem Chloroform das Urobilin. Die neutralen oder schwach alkalischen Lösungen werden von einigen Metallsalzen (Zink und Blei) gefällt, von anderen, wie Quecksilberoxydsulfat, dagegen nicht. Von Phosphorwolframsäure wird es aus dem Harne gefällt. Das Urobilin gibt nicht die Gmelinsche Gallenfarbstoffprobe. Dagegen gibt es mit Kupfersulfat und Alkali eine der Biuretprobe zum Verwechseln ähnliche Reaktion[2]. Eigenschaften des Urobilins.

Die neutralen alkoholischen Urobilinlösungen sind bei grösserer Konzentration braungelb, bei grösserer Verdünnung gelb oder rosafarbig. Sie zeigen eine starke grüne Fluoreszenz. Die säurehaltigen alkoholischen Lösungen sind je nach der Konzentration braun, rotgelb oder rosarot. Sie fluoreszieren nicht, zeigen aber einen schwachen Absorptionsstreifen γ zwischen b und F, welcher an F angrenzt oder bei stärkerer Konzentration auch über F hinausreicht. Die alkalischen Lösungen sind je nach der Konzentration braungelb, gelb oder (die ammoniakalischen) gelblich grün. Setzt man der ammoniakalischen Lösung etwas Chlorzinklösung zu, so wird sie rot und zeigt eine prachtvolle grüne Fluoreszenz. Diese Lösung, wie auch die mit fixem Alkali alkalisch gemachten Lösungen zeigen einen dunkleren und schärfer begrenzten Streifen δ, welcher zwischen b und F, ziemlich in der Mitte zwischen E und F liegt. Säuert man eine hinreichend konzentrierte Lösung von Urobilinalkali sehr vorsichtig mit Schwefelsäure an, so trübt sie sich und zeigt gerade auf E einen zweiten Streifen, der durch einen Schatten mit γ verbunden ist (Garrod und Hopkins, Saillet)[3]. Optisches Verhalten.

Das Urobilinogen ist farblos oder nur sehr schwach gefärbt. Es wird wie das Urobilin beim Sättigen des Harnes mit Ammoniumsulfat gefällt. Nach

[1]) Journ. de Pharm. et Chim. 1878, zit. nach Malys Jahresb. 8.

[2]) Vergl. Salkowski, Berlin. klin. Wochenschr. 1897 und Stokvis, Zeitschr. f. Biol. 34.

[3]) Garrod u. Hopkins, Journ. of Physiol. 20; Saillet l. c.

Urobilinogen.

Saillet kann man es dem mit Essigsäure angesäuerten Harne durch Schütteln mit Essigäther entziehen. Es löst sich ferner in Chloroform, Äthyläther und Amylalkohol. Es zeigt kein Absorptionsband im Spektrum, wird unter dem Einflusse des Sonnenlichtes und des Sauerstoffes leicht in Urobilin umgewandelt und gibt nach Neubauer und Bauer[1]) u. a. die Ehrlich sche Reaktion mit Dimethylamidobenzaldehyd und Salzsäure (vergl. unten).

Darstellung des Urobilins nach Jaffé.

Zur Darstellung des Urobilins aus normalem Harn fällt man nach Jaffé den Harn mit Bleiessig, kocht den an der Luft getrockneten Niederschlag mit Alkohol aus und zersetzt ihn mit kaltem, schwefelsäurehaltigem Alkohol. Die abfiltrierte, alkoholische Lösung verdünnt man mit Wasser, übersättigt mit Ammoniak und setzt Chlorzinklösung zu. Der neue Niederschlag wird mit Wasser chlorfrei gewaschen, mit Alkohol ausgekocht, getrocknet, in Ammoniak gelöst und diese Lösung mit Bleizucker gefällt. Diesen, mit Wasser gewaschenen und mit Alkohol ausgekochten Niederschlag zerlegt man mit schwefelsäurehaltigem Alkohol, mischt die filtrierte alkoholische Lösung mit $^1/_2$ Vol. Chloroform, verdünnt mit Wasser und schüttelt wiederholt aber nicht zu kräftig. Das Urobilin wird von dem Chloroform aufgenommen. Dieses letztere wird ein- bis zweimal mit nur wenig Wasser gewaschen und dann abdestilliert, wobei das Urobilin zurückbleibt. Aus urobilinreicheren Harnen kann man nach Jaffé den Farbstoff direkt mit Ammoniak und Chlorzink ausfällen und den Niederschlag wie oben behandeln.

Methode von Garrod u. Hopkins.

Das von Méhy angegebene Verfahren (Ausfällung mit Ammoniumsulfat) ist von Garrod und Hopkins derart abgeändert worden, dass sie zuerst die Harnsäure durch Sättigen mit Salmiak abscheiden und darauf das Filtrat mit Ammoniumsulfat sättigen. Bezüglich der näheren Details dieses Verfahrens und einer zweiten Methode derselben Forscher wird auf die Originalarbeit hingewiesen[2]).

Saillet entzieht dem Harne das Urobilinogen durch Schütteln des Harnes mit Essigäther bei Petroleumlicht. Hinsichtlich dieser und anderer Methoden muss jedoch auf ausführlichere Handbücher verwiesen werden.

Nachweis des Urobilins.

Zum Nachweis des Urobilins dienen: die Farbe der sauren, bezw. alkalischen Lösungen, die schöne Fluoreszenz der ammoniakalischen, mit Chlorzink versetzten Lösung und die Absorptionsstreifen im Spektrum. Im Fieberharne kann das Urobilin bisweilen direkt oder nach Zusatz von Ammoniak und Chlorzink mit dem Spektroskope nachgewiesen werden. Ebenso gelingt der Nachweis zuweilen in dem normalen Harne, entweder direkt oder nachdem der Harn an der Luft gestanden hat, bis das Chromogen in Urobilin umgesetzt worden ist. Gelingt der Nachweis mittelst des Spektroskopes nicht in dem Harne, so kann man den letzteren mit einer Mineralsäure versetzen und mit Äther oder noch besser mit Amylalkohol ausschütteln. Die amylalkoholische Lösung wird direkt, bezw. nach Zusatz von einer stark ammoniakhaltigen alkoholischen Chlorzinklösung spektroskopisch untersucht. Nach Schlesinger[3]) gelingt der Nachweis leicht, wenn man den Harn mit dem gleichen Volumen einer 10prozentigen Lösung (?) von Zinkazetat in absolutem Alkohol fällt. Es werden hierbei andere, störende Stoffe niedergeschlagen, und das Filtrat soll direkt die Fluoreszenz und

---

[1]) Neubauer, zitiert nach Zentralbl. f. Physiol. **19**, S. 145; Bauer, zitiert nach Bioch. Zentralbl. **4**, S. 390.

[2]) Journ. of Physiol. **20**.

[3]) Deutsch. med. Wochenschr. 1903.

das Spektrum geben. Ein anderes, verhältnismässig einfaches Verfahren hat GRIMBERT[1]) angegeben.

Der Nachweis von Urobilin in den Fäzes kann in verschiedener Weise und sehr einfach mit Hilfe des alkoholischen Extraktes nach einem von SALKOWSKI[2]) angegebenen Verfahren geführt werden.

Zur quantitativen Bestimmung des Urobilins verfährt G. HOPPE-SEYLER[3]) in folgender Weise. 100 ccm Harn werden mit Schwefelsäure angesäuert und mit Ammoniumsulfat gesättigt. Der, erst nach längerer Zeit abfiltrierte Niederschlag wird auf dem Filtrum mit gesättigter Ammoniumsulfatlösung gewaschen und, nach dem Abpressen, mit gleichen Teilen Alkohol und Chloroform wiederholt extrahiert. Die filtrierte Lösung wird im Scheidetrichter mit Wasser versetzt, bis das Chloroform sich gut abscheidet und ganz klar wird. Die Chloroformlösung wird dann in einem gewogenen Becherglase auf dem Wasserbade verdunstet, der Rückstand bei 100° C getrocknet und darauf mit Äther extrahiert. Das Ätherextrakt wird filtriert, der Rückstand auf dem Filtrum in Alkohol gelöst, wieder in das Becherglas gebracht und eingedampft, worauf getrocknet und gewogen wird. Nach dieser Methode fand er im Tagesharn Gesunder 0,08 bis 0,14, im Mittel 0,123 g Urobilin. Quantitative Bestimmung.

Das Urobilin kann auch spektrophotometrisch, nach FR. MÜLLER oder nach SAILLET[4]), bestimmt werden. Nach SAILLET liegt die Grenze für die Wahrnehmbarkeit des Absorptionsbandes einer sauren Urobilinlösung bei einer Konzentration von 1 mg Urobilin in 22 ccm Lösung, wenn die Dicke der Flüssigkeitsschicht 15 mm beträgt. Behufs einer quantitativen Bestimmung hat man also die Urobilinlösung bis zu dieser Grenze zu verdünnen und dann die Menge aus dem bekannten Flüssigkeitsvolumen zu berechnen. Der frisch gelassene, vor dem Lichte geschützte Harn wird mit Essigsäure angesäuert, bei Petroleumlicht mit Essigäther vollständig ausgeschüttelt und das gelöste Urobilinogen mit Salpetersäure zu Urobilin oxydiert. Durch Zusatz von Ammoniak und Schütteln mit Wasser geht das Urobilin in wässerige Lösung über. Man säuert mit Salzsäure an und verdünnt, bis die obige Grenze erreicht wird. Bestimmung nach Saillet.

Uroerythrin hat man denjenigen Farbstoff genannt, welcher die oft schön rote Farbe des Harnsedimentes (Sedimentum lateritium) bedingt. Es kommt auch oft, wenngleich in nur sehr kleiner Menge, in normalen Harnen gelöst vor. Seine Menge ist vermehrt nach starker Muskeltätigkeit, nach starkem Schwitzen, Unmässigkeit im Essen und im Genusse alkoholischer Getränke wie auch nach Verdauungsstörungen, bei Fieber, Zirkulationsstörungen in der Leber und bei mehreren anderen pathologischen Zuständen. Uroerythrin.

Das Uroerythrin, welches besonders von ZOJA, RIVA und GARROD[5]) studiert worden ist, hat eine rosa Farbe, ist amorph und wird von dem Lichte, besonders wenn es gelöst ist, sehr schnell zerstört. Das beste Lösungsmittel ist Amylalkohol; weniger gut ist Essigäther und dann folgen Alkohol, Chloroform und Wasser. Die sehr verdünnten Lösungen zeigen rosa Farbe; die mehr konzentrierten sind rötlich orange oder feuerrot. Sie fluoreszieren weder direkt noch nach Zusatz von ammoniakalischer Chlorzinklösung, zeigen aber eine starke Ab- Eigenschaften.

[1]) Vergl. Chem. Zentralbl. 1904, I, S. 1623.

[2]) Arb. a. d. pathol. Inst. Berlin, Festschr. 1906 (Hirschwald).

[3]) VIRCHOWS Arch. **124**.

[4]) FR. MÜLLER; vergl. HUPPERT-NEUBAUER, S. 861; SAILLET l. c.

[5]) ZOJA, Arch. ital. di clinica med. 1893 und Zentralbl. f. d. med. Wiss. 1892; RIVA, Gaz. med. di Torino Anno 43, zit. nach MALYS Jahresb. **24**; GARROD, Journ. of Physiol. **17** u. **21**.

sorption des Spektrums, die in der Mitte zwischen D und E anfängt, etwa bis zum F sich erstreckt und aus zwei breiten Streifen besteht, die durch einen Schatten zwischen E und b verbunden sind. Konzentrierte Schwefelsäure färbt eine Lösung von Uroerythrin schön karminrot; Salzsäure gibt eine rosa Farbe. Von Alkalien wird es grasgrün und dabei findet oft zuerst ein Farbenwechsel von rosa zu Purpur und Blau statt. Das Uroerythrin soll nach PORCHER und HERVIEUX[1]) ein Skatolfarbstoff sein.

Zur Darstellung des Uroerythrins löst man nach GARROD das Sediment in Wasser in gelinder Wärme und sättigt mit Salmiak, wobei der Farbstoff mit dem Ammoniumurate gefällt wird. Man reinigt durch wiederholtes Lösen in Wasser und Fällen mit Salmiak, bis
Darstellung. alles Urobilin entfernt worden ist. Man extrahiert zuletzt den Niederschlag auf dem Filtrum mit warmem Wasser im Dunklen, filtriert, verdünnt mit Wasser, entfernt rückständiges Hämatoporphyrin durch Schütteln mit Chloroform, säuert dann sehr schwach mit Essigsäure an und schüttelt mit Chloroform, welches das Uroerythrin aufnimmt. Das Chloroform wird im Dunklen bei gelinder Wärme verdunstet.

Flüchtige Fettsäuren, wie Ameisensäure, Essigsäure und, wie es scheint, auch Buttersäure kommen unter normalen Verhältnissen in dem Harne des Menschen (v. JAKSCH) wie auch in dem des Hundes und der Pflanzenfresser (SCHOTTEN) vor. Die an Kohlenstoff ärmeren Säuren, die Ameisensäure und die Essigsäure, sollen im Körper mehr beständig als die kohlenstoffreicheren sein und deshalb auch zu verhältnismässig grossem Teil unverändert in den Harn übergehen (SCHOTTEN). Normaler Menschenharn enthält ausserdem auch Stoffe, welche bei der Oxydation mit Kaliumchromat und Schwefelsäure Essigsäure geben (v. JAKSCH).
Fettsäuren. Die Menge der flüchtigen Fettsäuren im normalen Harne beträgt nach v. JAKSCH 0,008—0,009, nach v. ROKITANSKY 0,054 und nach MAGNUS-LEVY 0,060 g, als Essigsäure berechnet, pro 24 Stunden. Die Menge ist vermehrt bei ausschliesslicher Ernährung mit Mehlspeisen (ROKITANSKY) und in einigen Krankheiten, während sie in anderen vermindert ist (v. JAKSCH, ROSENFELD). Bei der alkalischen Gärung des Harnes entstehen grosse Mengen flüchtiger Fettsäuren, und der Gehalt an solchen kann 6—15 mal so gross wie im normalen Harne werden (SALKOWSKI[2]). Nicht flüchtige Fettsäuren sind von K. MÖRNER und HYBBINETTE[3]) als normale Harnbestandteile nachgewiesen worden.

Paramilchsäure soll im Harne Gesunder nach sehr anstrengenden Märschen vorkommen (COLASANTI und MOSCATELLI). In grösserer Menge ist sie im Harne bei akuter Phosphorvergiftung und akuter gelber Leberatrophie (SCHULTZEN und RIESS), bei Schwangeren (UNDERHILL) und besonders reichlich bei Eklampsie (ZWEIFEL u. a.) gefunden worden. Nach
Milchsäure. den Untersuchungen von HÖPPE-SEYLER und ARAKI und v. TERRAY geht Milchsäure in den Harn über, sobald Sauerstoffmangel im Tierkörper entsteht, und daher rührt wahrscheinlich auch das Auftreten der Milchsäure im Harne nach epileptischen Anfällen (INOUYE und SAIKI) her. Nach Exstirpation der Leber bei Vögeln geht sie, wie MINKOWSKI[4]) als erster gezeigt hat, in den Harn reichlich über.

Die Glyzerinphosphorsäure kommt höchstens spurenweise[5]) in dem Harne vor und sie dürfte wohl ein Zersetzungsprodukt des Lezithins sein. Das Vorkommen von Bernsteinsäure im normalen Harne ist Gegenstand streitiger Angaben gewesen.

Kohlehydrate und reduzierende Substanzen im Harne. Das spurenweise Vorkommen von Traubenzucker im Harne wurde durch die

---

[1]) Journ. de Physiol. **7**.

[2]) v. JAKSCH, Zeitschr. f physiol. Chem. **10**; SCHOTTEN ebenda **7**; ROKITANSKY, Wien. med. Jahrb. 1887; SALKOWSKI, Zeitschr. f. physiol. Chem. **13**; MAGNUS-LEVY, SALKOWSKI-Festschr. 1904; ROSENFELD, Deutsch. med. Wochenschr. **29**.

[3]) Skand. Arch. f. Physiol. **7**.

[4]) COLASANTI u. MOSCATELLI, MOLESCHOTTs Unters. **14**; SCHULTZEN u. RIESS, Chem. Zentralbl. 1869; UNDERHILL, Journ. of biol. Chem. **2**; ZWEIFEL, Arch. f. Gynäkol. **76**; ARAKI, Zeitschr. f. physiol. Chem. **15**, **16**, **17**, **19**; vergl. auch IRISAWA ebenda **17**; v. TERRAY, PFLÜGERS Arch. **65**; vergl. übrigens SCHÜTZ, Zeitschr. f. physiol. Chem. **19**; INOUYE u. SAIKI ebenda **37**; MINKOWSKI, Arch. f. exp. Path. u. Pharm. **21** u. **31**.

[5]) Vergl. PASQUALIS, MALYs Jahresb. **24**.

Untersuchungen von Brücke, Abeles und Udranszky, welch letzterer das regelmässige Vorkommen von Kohlehydraten im Harne gezeigt hat, im höchsten Grade wahrscheinlich gemacht und ist durch die Untersuchungen von Baumann und Wedenski, vor allem aber von Baisch, wohl endgültig bewiesen worden. Ausser der Glukose enthält der normale Harn nach Baisch eine andere, nicht näher bekannte Zuckerart, nach Lemaire wahrscheinlich Isomaltose, und ausserdem enthält er, wie namentlich Landwehr, Wedenski und Baisch gezeigt haben, ein dextrinartiges Kohlehydrat (tierisches Gummi). Die, nach dem wohl kaum hinreichend zuverlässigen Benzoylierungsverfahren bestimmte Tagesmenge der unter normalen Verhältnissen ausgeschiedenen Kohlehydrate schwankt bedeutend, zwischen 1,5—5,09 g [1]). Kohlehydrate.

In dem mit Alkohol aus konzentrierten Harnen erhaltenen Niederschlage, dessen Stickstoff („kolloidaler Stickstoff" nach Salkowski) in normalen Harnen 2,34—4,08 p. c., in pathologischen 8—9 p. c. und in einem Falle von akuter gelber Leberatrophie 21,8 p. c. von dem Gesamtstickstoffe betrug, fand Salkowski [2]) ein stickstoffhaltiges Kohlehydrat, welches nach vorheriger Spaltung mit Salzsäure alkalische Kupferlösung stark reduzierte.

Ausser Spuren von Zucker und den oben besprochenen reduzierenden Stoffen, Harnsäure und Kreatinin, enthält der Harn jedoch auch andere reduzierende Substanzen. Diese letzteren sind zum Teil gepaarte Verbindungen mit der dem Zucker nahestehenden Glukuronsäure $C_6H_{10}O_7$. Die Reduktionsfähigkeit des normalen Harnes entspricht nach den Bestimmungen verschiedener Forscher 1,5—5,96 p. m. Traubenzucker. Der dem Traubenzucker allein zukommende Anteil der Reduktion ist gleich 0,1—0,6 p. m. gefunden worden. Nach Laveson [3]) rühren von der Gesamtreduktion 17,8 p. c. vom Zucker, 26,3 p. c. vom Kreatinin, 7,8 p. c. von der Harnsäure und der Rest, nahe 50 p. c., von meistens unbekannten Stoffen her. Reduzierende Substanzen.

Zur Bestimmung der Reduktionsfähigkeit des Harnes sind mehrere neuere Methoden ausgearbeitet worden. (Vergl. Rosin, Münch. med. Wochenschr. **46**; Niemilowicz, Zeitschr. f. physiol. Chem. Bd. **36**; Niemilowicz mit Gittelmacher-Wilenko ebenda Bd. **36** und Hélier, Compt. Rend. **129**).

Gepaarte Glukuronsäuren kommen, wie schon Flückiger wahrscheinlich gemacht hatte, aber erst Mayer und Neuberg [4]) in exakter Weise gezeigt haben, in sehr kleinen Mengen im normalen Harne vor. Es handelt sich hierbei hauptsächlich um Phenol- und nur um sehr kleine Mengen von Indoxyl- bezw. Skatoxylglukuronsäure. Die Menge der aus solchen gapaarten Glukuronsäuren im normalen Harn gewonnenen Glukuronsäure ist von Mayer und Neuberg auf 0,04 p. m. geschätzt worden. Ausser diesen gepaarten Glukuronsäuren kommt vielleicht bisweilen im Harne die von Neuberg und Neimann [5]) synthetisch dargestellte Harnstoffglukuronsäure, die Ureidoglukuronsäure, vor. Gepaarte Glukuronsäuren.

[1]) Lemaire, Zeitschr. f. physiol. Chem. **21**; Baisch ebenda **18**, **19** u. **20**. Hier wie auch in dem Aufsatze von Treupel, ebenda **16**, sind die Arbeiten anderer Forscher referiert worden. Vergl. auch v. Alfthan, Deutsch. med. Wochenschr. **26**.

[2]) Berlin. klin. Wochenschr. 1905.

[3]) Vergl. Flückiger, Zeitschr. f. physiol. Chem. **9**, Laveson, Bioch. Zeitschr. **4**, Huppert-Neubauer, S. 72.

[4]) Flückiger l. c.; Mayer u. Neuberg, Zeitschr. f. physiol. Chem. **29**.

[5]) Zeitschr. f. physiol. Chem. **44**.

In viel reichlicheren Mengen können gepaarte Glukuronsäuren in den Harn übergehen nach Verabreichung von verschiedenen Arzneimitteln, wie Chloralhydrat, Kampfer, Naphthol, Borneol, Terpentin, Morphin und vielen anderen Substanzen. Ebenso kann die Glukuronsäureausscheidung bedeutend vermehrt sein bei schweren Respirationsstörungen, starker Dyspnoe, beim Diabetes mellitus und bei direkter Zufuhr von grösseren Traubenzuckermengen. Wie in einem vorigen Kapitel (4 S. 210) angegeben wurde, soll nach P. Mayer die Oxydation der Glukose zum Teil ihren Weg über Glukuronsäure nehmen, und der Ursprung der Glukuronsäure wäre also in der Glukose zu suchen. Da nun eine Paarung der Glukuronsäure mit anderen, namentlich aromatischen Atomkomplexen diese Säure vor der Verbrennung im Tierkörper schützt, könnte man erwarten, dass nach Einführung eines solchen Atomkomplexes in den Körper bei gleichzeitiger Glykosurie eine der vermehrten Ausscheidung von gepaarter Glukuronsäue entsprechende Abnahme der Glukoseausscheidung stattfinden würde. Die zur Prüfung dieser Möglichkeit von O. Loewi[1]) an Hunden ausgeführten Versuche mit Verabreichung von Kampfer bei gleichzeitigem Phlorhizindiabetes entsprachen indessen nicht einer solchen Erwartung. Trotz reichlicher Ausscheidung von Kamphoglukuronsäure wurde nämlich die Zuckerausscheidung nur wenig, und gar nicht im Verhältnis zur Menge der gepaarten Glukuronsäure, herabgesetzt. Diesem negativen Resultate gegenüber stehen aber die positiven Resultate von Paul Mayer[2]). Kaninchen führen normalerweise fast allen eingeführten Kampfer in gepaarte Glukuronsäure über. Liess nun Mayer solche Tiere mehrere Tage hungern, so konnte er sie so arm an glukuronsäureliefernden Muttersubstanzen (Glykogen) machen, dass sie nach Zufuhr von Kampfer nur eine kleine Menge Glukuronsäure ausschieden. Bei gleichzeitiger Zufuhr von Kampfer und Traubenzucker, bei fortdauernder Nahrungsentziehung, stieg nun aber die Glukuronsäureausscheidung wieder auf dieselbe Höhe wie vor der Hungerperiode, was also zeigen würde, dass der Zucker hier mit Kampfer zu Glukuronsäure sich gepaart hatte. Auch Hildebrandt[3]) hat Versuche ausgeführt, welche eine Glukuronsäurebildung aus Zucker sehr wahrscheinlich machen. Die Beobachtungen von Mayer stimmen indessen nicht mit späteren Untersuchungen von Fenyvessy[4]) überein, und auch in dieser Frage sind also die Angaben streitig.

Abstammung der Glukuronsäure.

Abstammung der Glukuronsäure.

Die gepaarten Glukuronsäuren entstehen, wie man auf Grund der Untersuchungen von Sundwik, Fischer und Piloty[5]) allgemein annimmt, in der Weise, dass zunächst eine Bindung des Paarlings an Glukose geschieht unter Festlegung der Aldehydgruppe und dass dann die endständige Alkoholgruppe CH_2OH zu COOH oxydiert wird. Die gepaarten Glukuronsäuren scheinen in

[1]) Arch. f. exp. Path. u. Pharm. **47**.

[2]) Zeitschr. f. klin. Med. **47**.

[3]) Arch. f. exp. Path. u. Pharm. **44**.

[4]) Vergl. Malys Jahresb. **34**.

[5]) E. Sundwik, Akad. Abhandl. Helsingfors 1886, s. auch Malys Jahresb. **16**, S. 76; Fischer u. Piloty, Ber. d. d. chem. Gesellsch. **24**.

den meisten Fällen nach dem Glukosidtypus gebaut zu sein, eine Anschauung, welche durch die Synthesen der Phenolglukuronsäure und der Euxanthonglukuronsäure durch Neuberg und Neimann[1]) noch weiter begründet worden ist. Auf Grund ihrer Spaltbarkeit (so weit dieselbe bisher untersucht worden ist) durch Kefirlaktase und Emulsin, nicht aber durch Hefelaktase (Neuberg und Wohlgemuth)[2]), dürften die gepaarten Glukuronsäuren zu der β-Reihe der Glukoside zu rechnen sein. Man kennt aber auch einige gepaarte Glukuronsäuren, die nach dem Estertypus gebaut sind, nämlich die von Jaffé[3]) entdeckte Dimethylaminobenzoeglukuronsäure und die nach Verfütterung von Benzoesäure reichlich auftretende Benzoeglukuronsäure (Magnus-Levy). Bau der gepaarten Glukuronsäuren.

Je nach der Natur des zweiten Paarlings zeigen die verschiedenen gepaarten Glukuronsäuren ein verschiedenes Verhalten. Unter Aufnahme von Wasser können sie in Glukuronsäure und die zugehörigen Paarlinge gespalten werden, was meistens durch Kochen mit verdünnter Mineralsäure geschieht. Sie werden von Bleiessig oder von Bleiessig und Ammoniak gefällt. Die meisten gepaarten Glukuronsäuren wirken allerdings nicht direkt, sondern erst nach der Hydrolyse reduzierend. Einige, und hierher gehören besonders die Säuren der Esterklasse, reduzieren aber Kupferoxyd und gewisse andere Metalloxyde in alkalischer Lösung direkt und können infolge hiervon bei Untersuchung des Harnes auf Zucker zu Verwechselungen Veranlassung geben. Die gepaarten Säuren der Glukosidgruppe drehen die Ebene des polarisierten Lichtes nach links, während die Glukuronsäure selbst rechtsdrehend ist. Die gepaarten Säuren von dem Estertypus, welche übrigens weniger beständig sind, drehen nach rechts. Da der Nachweis der gepaarten Glukuronsäuren in erster Linie bei der Prüfung des Harnes auf Zucker in Betracht kommt, soll dieser Nachweis im Zusammenhange mit den Zuckerproben im Harne abgehandelt werden. Eigenschaften.

Schwefelhaltige organische Verbindungen, zum Teil unbekannter Art, welche beim Menschen wenigstens zum Teil aus Rhodanalkali, 0,04 (Gscheidlen) — 0,11 p. m. (J. Munk)[4]), Zystin oder dem Zystin verwandten Substanzen, Taurinderivaten, Chondroitinschwefelsäure, Proteinstoffen, zum grossen Teil aber aus Antoxyproteinsäure, Oxyproteinsäure, Alloxyproteinsäure und Uroferrinsäure bestehen, finden sich sowohl in Menschen- wie in Tierharnen. Der Schwefel dieser zum Teil unbekannten Verbindungen wird von Salkowski[5]) als „neutraler“ zum Unterschiede von dem „sauren“ Schwefel der Sulfate und Ätherschwefelsäuren bezeichnet. Den neutralen Schwefel im normalen Harne bestimmten Salkowski zu 15 p. c., Stadthagen zu 13,3—14,5 p. c., Lépine zu 20 und Harnack und Kleine[6]) Neutraler und saurer Schwefel.

[1]) Zeitschr. f. physiol. Chem. **44**.

[2]) Vergl. Neuberg, Ergebn. der Physiol. Bd. **3**, Abt. 1, S. 444.

[3]) Jaffé, Zeitschr. f. physiol. Chem. **43**; Magnus-Levy, Bioch. Zeitschr. **6**.

[4]) Gscheidlen, Pflügers Arch. **14**; Munk, Virchows Arch. **69**.

[5]) Ebenda **58** und Zeitschr. f. physiol. Chem. **9**.

[6]) Stadthagen, Virchows Arch. **100**; Lépine, Compt. Rend. **91**, **97**; Harnack und Kleine, Zeitschr. f. Biol. **37**.

zu 19—24 p. c. des Gesamtschwefels. Bei gesteigertem Eiweisszerfall, wie beim Hungern (Fr. Müller), bei Sauerstoffmangel (Reale und Boeri, Harnack und Kleine) bei der Chloroformnarkose (Kast und Mester) wie auch nach Presch und Yvon[1]) durch Einführung von Schwefel wird die Menge des neutralen Schwefels vermehrt. Die Menge des letzteren wechselt jedoch nach Benedict innerhalb ziemlich enger Grenzen und ist, besonders nach Folin, in viel geringerem Grade als die Sulfatausscheidung von der Grösse des Eiweissstoffwechsels abhängig. Die Relation zwischen neutralem und saurem Schwefel hängt in erster Linie von der Grösse der Schwefelsäureausscheidung ab. Nach Harnack und Kleine[2]) soll das Verhältnis des oxydierten Schwefels zum Gesamtschwefel stets in gleichem Sinne wie das des Harnstoffes zum Gesamtstickstoff im Harne sich verändern. Je mehr unoxydierter Schwefel ausgeschieden wird, um so reichlicher erscheinen also im Harne auch Stickstoffverbindungen, die nicht Harnstoff sind, eine Angabe, die mit den neueren Beobachtungen im Einklange ist, denen zufolge der neutrale Schwefel zum grossen Teil von den obengenannten verschiedenen Proteinsäuren und der Uroferrinsäure stammt.

Neutraler und saurer Schwefel.

Nach Lépine ist ein Teil des neutralen Schwefels leichter (d. h. direkt mit Chlor oder Brom) zu Schwefelsäure oxydierbar als der andere, welcher erst nach dem Schmelzen mit Kali und Salpeter in Schwefelsäure übergeht. Nach W. Smith[3]) ist es wahrscheinlich, dass der am schwersten oxydierbare Teil des neutralen Schwefels als Sulfosäuren vorkommt. Eine vermehrte Ausscheidung des neutralen Schwefels ist bei verschiedenen Krankheiten, wie bei Pneumonie, Zystinurie und namentlich bei gehindertem Abfluss der Galle in den Darm beobachtet worden.

Neutraler Schwefel.

Die Gesamtmenge des Schwefels im Harne bestimmt man durch Schmelzen des festen Harnrückstandes mit Salpeter und Ätzkali, bezw. Natriumsuperoxyd, oder durch Oxydation mit Salpetersäure[4]). Die Menge des neutralen Schwefels dagegen bestimmt man als Differenz zwischen dem Gesamtschwefel einerseits und dem Schwefel der Sulfat- und Ätherschwefelsäuren andererseits. Den leichter oxydierbaren Anteil des neutralen Schwefels bestimmt man durch Oxydation mit Brom oder Kaliumchlorat und Salzsäure (Lépine, Jerome)[5]).

Schwefelwasserstoff.

Schwefelwasserstoff kommt im Harne nur unter abnormen Verhältnissen oder als Zersetzungsprodukt vor. Der Schwefelwasserstoff kann durch Einwirkung bestimmter Bakterien aus den schwefelhaltigen organischen Substanzen des Harnes (aus dem neutralen Schwefel) entstehen (Fr. Müller, Salkowski)[6]). Als die Quelle des Schwefelwasserstoffes hat man jedoch auch die unterschwefligsauren Salze bezeichnet. Das Vorkommen von Hyposulfiten im normalen Menschenharne, welches von Heffter behauptet wurde, wird indessen von Salkowski und Presch[7]) bestritten. Im Harne von Katzen kommen dagegen Hyposulfite konstant und in dem der Hunde in der Regel vor.

Antoxyproteinsäure ist eine stickstoffreiche, schwefelhaltige Säure, welche Bondzynski, Dombrowski und Panek[8]) aus Menschenharn isoliert haben.

---

[1]) Fr. Müller, Berlin. klin. Wochenschr. 1887; Reale u. Boeri, Malys Jahresb. **24**; Harnack u. Kleine l. c.; Presch, Virchows Arch. **119**; Yvon, Arch. de Physiol. (5) **10**.

[2]) Benedict, Zeitschr. f. klin. Med. **36**; Harnack u. Kleine l. c.; Folin, Amer. Journ. of Physiol. **13**.

[3]) Lépine l. c.; Smith, Zeitschr. f. physiol. Chem. **17**.

[4]) Man vergl. hierüber Abderhalden u. C. Funk, Zeitschr. f. physiol. Chem. **58** u. **59**, wo auch die Methoden anderer zitiert sind.

[5]) Jerome, Pflügers Arch. **60**.

[6]) Fr. Müller, Berlin. klin. Wochenschr. 1887; Salkowski ebenda 1888.

[7]) Heffter, Pflügers Arch. **38**; Salkowski ebenda **39**; Presch, Virchows Arch. **119**.

[8]) Zeitschr. f. physiol. Chem. **46**.

Die Zusammensetzung der Säure war: **C** 43,21, **H** 4,91; **N** 24,4; **S** 0,61 und **O** 26,33 p. c. Ein Teil des Schwefels kann durch Alkali abgespalten werden. Die Säure ist löslich in Wasser, rechtsdrehend und wird nur aus konzentrierter Lösung durch Phosphorwolframsäure gefällt. Sie gibt keine der Farbenreaktionen des Eiweisses, gibt aber die Ehrlichsche Diazoreaktion (vergl. unten). Die Salze mit Alkalien, Baryum, Kalzium und Silber sind in Wasser löslich; von diesen Salzen ist das Baryum- und in noch höherem Grade das Silbersalz schwer löslich in Alkohol. Die freie Säure und ihre Salze werden von Quecksilber-Nitrat und -Azetat gefällt, mit dem letztgenannten Reagenze sogar aus stark mit Essigsäure angesäuerten Lösungen. Bleiessig fällt die reine Säure nicht. Antoxyproteinsäure.

Oxyproteinsäure haben Bondzynski und Gottlieb[1]) eine, später von Bondzynski, Dombrowski und Panek weiter studierte, stickstoff- und schwefelhaltige Säure im Menschenharne genannt. Die Säure enthält **C** 39,62, **H** 5,64, **N** 18,08, **S** 1,12 und **O** 35,54 p. c. und sie enthält auch abspaltbaren Schwefel. Sie liefert bei ihrer Spaltung kein Tyrosin. Sie gibt nicht die Ehrlichsche Diazoreaktion und weder die Xanthoprotein- noch die Biutreaktion. Sie gibt eine schwach angedeutete Millonsche Reaktion und wird von Phosphorwolframsäure nicht gefällt, aus welchem Grunde sie auch zu einem Fehler bei der Pflüger-Bohlandschen Harnstoffbestimmung führt. Die in Wasser lösliche Säure wird von Quecksilbernitrat und -Azetat bei neutraler Reaktion, nicht aber von Bleiessig gefällt. Die Salze sind in Wasser leicht löslich und weniger schwerlöslich in Alkohol als die entsprechenden Salze der Antoxyproteinsäure. Oxyproteinsäure.

Die Säure, welche namentlich im Harne von mit Phosphor vergifteten Hunden in grösserer Menge gefunden wurde (Bondzynski und Gottlieb), betrachtet man ebenso wie die vorige als ein intermediäres Oxydationsprodukt des Eiweisses, und die Oxyproteinsäure scheint ein höheres Stadium der Oxydation oder des Eiweissabbaues als die Antoxyproteinsäure zu repräsentieren.

Die von Cloetta als Uroprotsäure bezeichnete Säure dürfte auf Grund der Untersuchungen von Bondzynski, Dombrowski und Panek ein Gemenge von mehreren Stoffen sein. Ähnliches gilt, wie es scheint, auch für das von Pregl[2]) aus dem Harne dargestellte oxyproteinsaure Baryum.

Alloxyproteinsäure ist eine dritte, den vorigen nahestehende Säure, die zuerst von Bondzynski und Panek[3]) aus dem Harne isoliert und dann von ihnen gemeinsam mit Dombrowski eingehender studiert wurde. Die Zusammensetzung ist auf Grund der neuesten Untersuchungen **C** 41,33; **H** 5,70; **N** 13,55; **S** 2,19 und **O** 37,23 p. c. Die freie Säure ist löslich in Wasser. Sie gibt weder die Biuretreaktion noch die Ehrlichsche Reaktion und wird von Phosphorwolframsäure nicht gefällt. Zum Unterschied von der vorigen Säure wird sie von Bleiessig gefällt und ihre Salze sind auch weniger löslich in Alkohol. Nach H. Liebermann[4]) ist diese Säure keine einheitliche Substanz, sie ent- Alloxyproteinsäure.

[1]) Zentralbl. f. d. med. Wiss. 1897, Nr. 33.

[2]) Cloetta, Arch. f. exp. Path. u. Pharm. **40**; Pregl, Pflügers Arch. **75**.

[3]) Ber. d. d. chem. Gesellsch. **35**.

[4]) Zeitschr. f. physiol. Chem. **52**.

hält einen Teil ihres Schwefels als Ätherschwefelsäure und sie enthält auch Uroferrinsäure.

Die Darstellung der drei genannten Säuren basiert zum Teil darauf, dass nur die Alloxyproteinsäure von Bleiessig gefällt wird und dass die zwei anderen Säuren aus dem Filtrate mit Quecksilberazetat gefällt werden können, die Antoxyproteinsäure bei essigsaurer, die Oxyproteinsäure dagegen bei neutraler Reaktion. Die Darstellung ist jedoch eine sehr mühsame und umständliche, und es muss deshalb bezüglich derselben auf die Originarbeit[1]) hingewiesen werden.

Uroferrinsäure ist eine von THIELE[2]) nach der SIEGFRIEDschen Methode zur Reindarstellung der Peptone aus dem Harne isolierte Säure, welche ebenfalls Schwefel — 3,46 p. c. — enthält, und deren Formel $C_{35}H_{56}N_8SO_{19}$ sein soll. Die Säure stellt ein weisses Pulver dar, welches in Wasser, gesättigter Ammoniumsulfatlösung und Methylalkohol leicht löslich ist. Sie ist schwerlöslich in absolutem Alkohol, unlöslich in Benzol, Chloroform, Äther und Essigäther. Etwa die Hälfte des Schwefels kann durch Sieden mit Chlorwasserstoffsäure als Schwefelsäure abgespaltet werden. Die Säure gibt weder die Biuretreaktion noch die Reaktionen von MILLON oder ADAMKIEWICZ. Von Quecksilbernitrat und -Sulfat und ebenso von Phosphorwolframsäure wird sie reichlich gefällt. Die Säure ist sechsbasisch, ihre spez. Drehung bei + 18° C war $(\alpha)_D = -32{,}5°$. Als Spaltungsprodukte wurden Melaninsubstanzen, Schwefelsäure und Asparaginsäure aber keine Hexonbasen erhalten. Die Existenz dieser Säure ist von BONDZYNSKI, DOMBROWSKI und PANEK in Zweifel gezogen worden. Die Untersuchungen von GINSBERG sprechen auch insoferne nicht zugunsten des Vorkommens einer solchen Säure als er bei Hydrolyse des Oxyproteinsäuregemenges keine Schwefelsäure abspalten konnte.

Uroferrinsäure.

Methoden zur quantitativen Bestimmung der gesamten Oxyproteinsäuren sind von GINSBERG und von GAWINSKI[3]) ausgearbeitet worden. Nach ihren Bestimmungen beträgt beim Menschen bei gemischter Kost der Oxyproteinsäurestickstoff 3—6,8 p. c. von dem Gesamtstickstoffe und bei Milchdiät sinkt er auf etwa die Hälfte herab (GAWINSKI). Beim Hunde beträgt er 2 p. c. von dem Gesamtstickstoffe (GINSBERG). In Krankheiten kann er steigen und in Fällen von Typhus stieg er auf 14,69 p. c. (GAWINSKI). Bei der Phosphorvergiftung ist auch nach mehreren einstimmigen Beobachtungen dieser Stickstofffraktion wesentlich erhöht. Die Oxyproteinsäuren betrachtet man, wie oben bemerkt, als intermediäre Produkte des Eiweissstoffwechsels, und nach GAWINSKI geht die Ausscheidung ihres Stickstoffes der Ausscheidung des neutralen Schwefels derart parallel, dass dieser Schwefel als annäherndes Mass ihrer Ausscheidungsgrösse dienen kann.

Menge der Oxyproteinsäuren.

ABDERHALDEN und PREGL[4]) haben gezeigt, dass im Menschenharne normalerweise Verbindungen vorkommen, welche vielleicht zu den Polypeptiden in naher Beziehung stehen und

[1]) Zeitschr. f. physiol. Chem. **46**, S. 83.

[2]) Ebenda **37**.

[3]) W. GAWINSKI, Zeitschr. f. physiol. Chem. **58**; W. GINSBERG, HOFMEISTERS Beiträge **10**.

[4]) Zeitschr. f. physiol. Chem. **46**.

Polypeptide.

welche bei der Hydrolyse durch Säuren wenigstens einen Teil der im Eiweissmoleküle vorhandenen Bausteine — in dem untersuchtem Falle reichlich Glykokoll, ferner Leuzin, Alanin, Glutaminsäure, Phenylalanin und wahrscheinlich auch Asparaginsäure — liefern. In welcher Beziehung diese polypeptidähnlichen Stoffe zu den oben genannten Proteinsäuren und der Uroferrinsäure stehen, ist noch nicht untersucht worden.

Adialysable Stoffe.

In dem Harne kommen auch schwer oder nicht dialysierende Substanzen, die sog. adialysablen Stoffe, vor. Zum Teil bestehen sie aus Chondroitinschwefelsäure, deren Tagesmenge nach PONS 0,08—0,09 g betragen soll, und ferner aus Nukleinsäure, Mukoid und unbekannten Stoffen. SASAKI fand im normalen Harne 0,218—0,68 g solche Stoffe pro 1 Liter; EBBECKE fand 1,44 g bei Männern. Bei schwangeren Frauen fand SAVARÈ etwas höhere Werte (0,6 g im Liter) als bei Nichtschwangeren (0,4 g). Die Menge ist gesteigert im Fieber, bei Pneumonie (EBBECKE), bei Nephritis und besonders bei Eklampsie, wo SAVARÈ[1]) in einem Falle sogar 13,84 g pro Liter fand. Die bei der Eklampsie auftretenden adialysablen Stoffe wirken giftig.

Aminosäuren.

Aminosäuren können, wenn sie in grösseren Mengen in den Körper eingeführt werden, auch zum Teil in den Harn übergehen, was zuerst für das r-Alanin von R. HIRSCH für den Hund, von PLAUT und REESE für Hund und Mensch, von ABDERHALDEN und SAMUELY[2]) für das rezemische Leuzin beim Kaninchen und dann auch von anderen für verschiedene Aminosäuren nachgewiesen worden ist. EMBDEN und REESE, FORSSNER, ABDERHALDEN und SCHITTENHELM, SAMUELY, EMBDEN und MARX[3]) konnten mittelst der Naphthalinsulfochloridmethode Glykokoll im normalen Menschenharne nachweisen, und dieses Glykokoll dürfte vielleicht in einer durch Alkali spaltbaren Verbindung im Harne vorkommen. Im normalem Menschenharne sind sonst, abgesehen von dem Glykokoll, trotz zahlreicher Untersuchungen Aminosäuren nicht oder höchstens nur spurenweise nachgewiesen worden, während man dagegen unter pathologischen Verhältnissen solche mehrmals gefunden hat. Die Aminosäurenfraktion im Harne scheint auch im Hunger und im Höhenklima eine Vermehrung erfahren zu können (LOEWY)[4]). Über das Verhalten in Krankheiten, wie in der Gicht, differieren die Angaben der Forscher[5]). Zur quantitativen Aminosäurenbestimmung kann man nach HENRIQUES[6]) mit Vorteil der oben (S. 160) erwähnten Methode von SÖRENSEN sich bedienen.

Phosphorhaltige Substanzen.

Phosphorhaltige organische Verbindungen, wie Glyzerinphosphorsäure, Phosphorfleischsäure (ROCKWOOD) u. a., welche beim Schmelzen mit Salpeter und Alkali Phosphorsäure geben, finden sich auch im Harne (LÉPINE und EYMONNET, OERTEL). Bei einer Ausscheidung von täglich ungefähr 2,0 g Gesamt-P_2O_5 werden nach OERTEL im Mittel etwa 0,05 g P_2O_5 als organisch gebundener Phosphor ausgeschieden. Nach SYMMERS[7]) kann in vielen pathologischen Zuständen die organisch gebundene Phosphorsäure 25—50 % der gesamten Phosphorsäure betragen. Bei lymphatischer Leukämie und ganz besonders bei degenerativen Krankheiten des Nervensystemes steigt ihre Menge.

Enzyme.

Enzyme verschiedener Art hat man aus dem Harne isoliert. Als solche sind zu nennen: Pepsin (BRÜCKE u. a.), welches nach MATTHES unzweifelhaft vom Magen stammt, diastatisches Enzym (COHNHEIM u. a.), Trypsin u. a.[8]).

---

[1]) CH. PONS, HOFMEISTERS Beiträge **9**; K. SASAKI ebenda **9**; M. SAVARÈ, ebenda **9** u. **11**; U. EBBECKE, Bioch. Zeitschr. **13**.

[2]) RAHEL HIRSCH, Zeitschr. f. exp. Path. u. Therap. **1**; PLAUT u. REESE, HOFMEISTERS Beiträge **7**; ABDERHALDEN u. SAMUELY, Zeitschr. f. physiol. Chem. **47**.

[3]) G. FORSSNER, Zeitschr. f. physiol. Chem. **47**; ABDERHALDEN u. SCHITTENHELM ebenda **47**; SAMUELY ebenda **47**; EMBDEN mit REESE, HOFMEISTERS Beiträge **7**, mit A. MARX ebenda **11**, wo auch etwas abweichende Resultate von NEUBERG u. WOLGEMUTH und von HIRSCHSTEIN zitiert sind.

[4]) Deutsch. Med. Wochenschr. 1905.

[5]) Vergl. unter anderen JASTROWITZ, Arch. f. exp. Path. u. Pharm. **59**; WALKER HALL, Bioch. Journ. **1**; BRUGSCH u. SCHITTENHELM, Zeitschr. f. exp. Path. u. Therap. **4**.

[6]) Zeitschr. f. physiol. Chemie **60**.

[7]) ROCKWOOD, Arch. f. (Anat. u.) Physiol. 1895; OERTEL, Zeitschr. f. physiol. Chem. **26**, wo auch die anderen Arbeiten zitiert sind. Vergl. KELLER, Zeitschr. f. physiol. Chem. **29**; MANDEL u. OERTEL, MALYS Jahresb. **31**; SYMMERS Bioch. Zentralbl. **3**, S. 617.

[8]) Hinsichtlich der Literatur über Enzyme im Harne wird auf HUPPERT-NEUBAUER, S. 599, verwiesen. MATTHES, Arch f. exp. Path. u. Pharm. **49**; G. WILENKO, Berlin. klin. Wochenschr. **45**.

Muzin. Muzin. Die Nubecula besteht, wie K. Mörner[1]) gezeigt hat, aus einem Mukoid, welches 12,74 p. c. N und 2,3 p. c. S enthält. Dieses Mukoid, welches anscheinend von den Harnwegen stammt, kann auch in sehr geringer Menge in den Harn in Lösung übergehen. Über die Natur des im Harne sonst angeblich vorkommenden Muzins und Nukleoalbumins vergl. man unten (pathol. Harnbestandteile).

Leukomaine und Ptomaine. Leukomaine und Ptomaine oder giftig wirkende Substanzen teilweise unbekannter Art, welche oft als alkaloidähnliche Substanzen bezeichnet werden, kommen, wie schon aus älteren Untersuchungen (Pouchet, Bouchard, Aducco u. a.)[2]) hervorging, wie aber namentlich die neueren Untersuchungen von Kutscher, Lohmann und Engeland gezeigt haben, im normalen Harne vor. Zu den Leukomainen gehören das von de Filippi und später von K. Bauer nachgewiesene Trimethylamin, welches von den Phosphatiden stammt; ferner die von Kutscher, wie von Kutscher und Lohmann gefundenen Basen Methylguanidin (auch von Achelis gefunden), Dimethylguanidin, Novain (schon von Dombrowski gefunden), Reduktonovain $C_7H_{17}NO_2$, Gynesin, $C_{19}H_{23}N_3O_3$ (aus Frauenharn), Mingin $C_{13}H_{18}N_2O_2$, Vitiatin (Kap. 11) und das Methylpyridinchlorid, welches kein Leukomain ist, sondern wahrscheinlich von Tabakrauchen und Kaffeetrinken herrührt, und endlich die von Kutscher und Engeland[3]) als früher unbekannte Harnbestandteile gefundenen Imidazolderivate Histidin und Imidazolaminoessigsäure.

Unter pathologischen Verhältnissen kann, wie man annimmt, die Menge der Leukomaine vermehrt sein und auch andere Stoffe entstehen (Bouchard, Lépine und Guerin, Villiers, Griffiths, Albu u. a.). Unter anderen hat besonders Bouchard die giftigen Eigenschaften des Harnes zum Gegenstand mehr eingehender Untersuchungen gemacht. Er hat dabei gefunden, dass der Nachtharn weniger giftig als der Tagesharn ist und dass die giftigen Bestandteile im Tages- und Nachtharne nicht dieselben Wirkungen haben. Um die Giftigkeit des Harnes unter verschiedenen Verhältnissen vergleichen zu können, bestimmt Bouchard den urotoxischen Koeffizienten und als solchen bezeichnet er das Gewicht der Kaninchen in Kilo, welches durch die vom Kilo Körpergewicht des Versuchsindividuums in 24 Stunden entleerte Harnmenge getötet wird[2]).

Ptomaine und Leukomaine

Unter den zu den Ptomainen gerechneten pathologischen Harnbestandteilen sind besonders zu nennen die von Baumann und v. Udránszky in dem Harne eines an Zystinurie und Blasenkatarrh leidenden Menschen gefundenen Brieger'schen Basen Putreszin, $C_4H_{12}N_2$ (Tetramethylendiamin), und Kadaverin, $C_5H_{14}N_2$ (Pentamethylendiamin). Das letztgenannte ist dann auch von Stadthagen und Brieger in zwei Fällen von Zystinurie gefunden worden. Weder diese noch andere Diamine konnten unter physiologischen Verhältnissen im Harne von Brieger, Udránszky und Baumann und Stadthagen nachgewiesen werden, während dagegen Dombrówski[4]) in normalem Harne Kadaverin fand.

Tierharne. In Tierharnen hat man mehrere, in Menschenharnen nicht gefundene Stoffe beobachtet. Zu diesen gehören: die schon oben besprochene Kynurensäure, die im Hundeharne ebenfalls gefundene Urokaninsäure, welche in irgend einer Beziehung zu den Purinbasen zu stehen scheint, die aus Kuhharn bei der Destillation erhaltenen Säuren, Damalur- und Damolsäure — nach Schotten[5]) wahrscheinlich ein Gemenge von Benzoesäure mit flüchtigen Fettsäuren — und die in Harnkonkrementen gewisser Tiere gefundene Lithursäure.

III. Anorganische Bestandteile des Harnes.

Chloride. **Chloride.** Das im Harne vorkommende Chlor ist zweifelsohne auf sämtliche in diesem Exkrete enthaltene Basen verteilt; die Hauptmasse desselben betrachtet man jedoch als an Natrium gebunden. In Übereinstimmung hiermit drückt man auch allgemein die Menge des Chlors im Harne in NaCl aus.

[1]) Skand. Arch. f. Physiol. **6**.

[2]) Ausführliches über Ptomaine und Leukomaine im Harne bei Huppert-Neubauer, S. 403 u. f., wo man auch die einschlägige ältere Literatur findet.

[3]) F. de Filippi, Zeitschr. f. physiol. Chem. **49**; K. Bauer, Hofmeisters Beiträge **11**; Kutscher, Zeitschr. f. physiol. Chem. **51**, mit Lohmann ebenda **48** u. **49**; Achelis ebenda **50**; Engeland ebenda **57** und Münch. med. Wochenschr. **55**.

[4]) Baumann und Udránszky, Zeitschr. f. physiol. Chem. **13**; Stadthagen u. Brieger, Virchows Arch. **115**; Dombrowski, Arch. polon. d. scienc. biol. 1903.

[5]) Zeitschr. f. physiol. Chem. **7**.

Die Frage, ob ein Teil des im Harne enthaltenen Chlors in organischer Bindung vorkommt, wie Berlioz und Lepinois behaupteten, ist noch streitig, in neuester Zeit ist aber O. Baumgarten[1]) für diese Ansicht eingetreten.

Der Gehalt des Harnes an Chlorverbindungen unterliegt bedeutenden Schwankungen. Im allgemeinen berechnet man jedoch denselben für einen gesunden, erwachsenen Mann bei gemischter Kost zu 10—15 g NaCl pro 24 Stunden. Auf die Menge des Kochsalzes im Harne wirkt vor allem der Salzgehalt der Nahrung ein, mit welchem die Chlorausscheidung zu- und abnimmt. Reichliches Wassertrinken steigert auch die Chlorausscheidung, welche angeblich während der Arbeit grösser als in der Ruhe (während der Nacht) sein soll. Gewisse organische Chlorverbindungen, wie z. B. Chloroform, können die Ausscheidung von anorganischen Chloriden durch den Harn steigern (Zeller, Kast)[2]). Menge des Chlornatriums im Harne.

Bei Diarrhöen, bei schneller Bildung von grösseren Transsudaten und Exsudaten wie auch bei akuten fieberhaften Krankheiten zur Zeit der Krise (Pneumonie) kann die Kochsalzausscheidung bedeutend herabgesetzt sein. In Krankheiten im übrigen kann die Chlorausscheidung bedeutende Abweichungen von dem normalen Verhalten zeigen; hier wie im physiologischen Zustande übt jedoch die Kochsalzaufnahme mit der Nahrung den grössten Einfluss auf die NaCl-Ausscheidung aus[3]). Ausscheidung in Krankheiten.

Die quantitative Bestimmung des Chlors im Harne geschieht am einfachsten durch Titration mit Silbernitratlösung, wobei der Harn jedoch weder Eiweiss (welches, wenn es vorkommt, durch Koagulation entfernt werden muss), noch Jod-, bezw. Bromverbindungen enthalten darf.

Bei Gegenwart von Bromiden oder Jodiden verdunstet man eine abgemessene Menge Harn zur Trockne, verbrennt den Rückstand mit Salpeter und Soda, löst die Schmelze in Wasser und entfernt das Jod oder Brom durch Zusatz von verdünnter Schwefelsäure und etwas Nitrit und vollständiges Ausschütteln mit Schwefelkohlenstoff. In der so behandelten Flüssigkeit kann man dann nach der Volhardschen Methode mit Silbernitrat die Chloride titrieren. Die Menge der Bromide oder Jodide berechnet man als Differenz aus der Menge Silbernitratlösung, welche zur Titration dieser Lösung der Schmelze einerseits und des entsprechenden Volumens des ursprünglichen Harnes andererseits verbraucht worden ist. Bromide und Jodide im Harne.

Die sonst ausgezeichnete Titriermethode von Mohr, nach welcher mit Silbernitrat in neutraler Flüssigkeit mit neutralem Kaliumchromat als Indikator titriert wird, kann bei genauen Arbeiten nicht im Harne direkt zur Anwendung kommen. Es werden nämlich von dem Silbersalze auch organische Harnbestandteile ausgefällt, und die Zahlen für das Chlor fallen infolge hiervon etwas zu hoch aus. Will man nach dieser Methode arbeiten, so müssen deshalb auch die organischen Harnbestandteile zuerst unschädlich gemacht werden. Zu dem Zwecke verdunstet man gewöhnlich 5—10 ccm Harn nach Zusatz von 1 g chlor- Mohrsche Titriermethode.

[1]) Berlioz et Lepinois, vergl. Chem. Zentralbl. 1894, **1** und 1895, **1**; ferner Petit u. Terrat ebenda 1894, **2** und Vitali ebenda 1897, **2**; Ville et Moitessier, Malys Jahresb. **31**; Meillère ebenda; Bruno ebenda, S. 452; O. Baumgarten, Zeitschr. f. exp. Path. u. Therap. **5**.

[2]) Zeller, Zeitschr. f. physiol. Chem. **8**; Kast ebenda **11**; Vitali, Chem. Zentralbl. 1899, II.

[3]) Über die Chlorausscheidung in Krankheiten vergl. man: Albu und Neuberg, Physiologie und Pathologie des Mineralstoffwechsels Berlin 1906.

freier Soda und 1—2 g chlorfreiem Salpeter vollständig zur Trockne und äschert vorsichtig ein. Die Schmelze löst man in Wasser, säuert die Lösung erst schwach mit Salpetersäure an und neutralisiert dann genau mit reinem kohlensaurem Kalk. Diese neutrale Lösung wird zu der Titrierung verwendet.

Die Silbernitratlösung kann eine $\frac{10}{N}$-Lösung sein. Oft gibt man ihr aber eine solche Stärke, dass je 1 ccm 0,006 g Cl, bezw. 0,010 g NaCl entspricht. In diesem letztgenannten Falle enthält die Lösung 29,075 g $AgNO_3$ im Liter.

Modifikationen der Mohrschen Methode sind von Freund und Toepfer wie auch von Bödtker[1]) angegeben worden.

Volhardsche Titriermethode.

Die Methode von Volhard. Statt der vorhergehenden benutzt man allgemein die Volhardsche Methode, welche im Harne direkt zur Verwendung kommen kann. Das Prinzip dieser Methode ist folgendes. Aus dem mit Salpetersäure angesäuerten Harne fällt man alles Chlor mit überschüssigem Silbernitrat aus, filtriert ab und bestimmt in einem abgemessenen Teil des Filtrates mit Rhodanalkalilösung die Menge des überschüssig zugesetzten Silbersalzes. Dieses letztere wird von der Rhodanlösung vollkommen gefällt, und als Indikator benutzt man dabei eine Lösung von Ferrisalz, welches bekanntlich mit der kleinsten Menge Rhodan eine von Eisenrhodanid rotgefärbte Flüssigkeit gibt.

Erforderliche Lösungen.

Zu dieser Titrierung sind erforderlich: 1. Eine Silbernitratlösung welche 29,075 g $AgNO_3$ im Liter enthält und von welcher also 1 ccm 0,010 g NaCl oder 0,00607 g Cl entspricht; 2. eine bei Zimmertemperatur gesättigte Lösung von chlorfreiem Eisenalaun oder Ferrisulfat; 3. chlorfreie Salpetersäure von dem spez. Gewichte 1,2 und 4. eine Rhodankaliumlösung, welche 8,3 g KCNS im Liter enthält und von welcher 2 ccm also 1 ccm der Silbersalzlösung entsprechen.

Bereitung und Prüfung der Rhodanlösung.

Man löst etwa 9 g Rhodankalium in Wasser und verdünnt zum Liter. Den Gehalt dieser Lösung an KRh bestimmt man darauf mit der Silbernitratlösung in folgender Weise. Von der Silbersalzlösung misst man 10 ccm ab, setzt dann 5 ccm Salpetersäure und 1—2 ccm Ferrisalzlösung zu und verdünnt mit Wasser zu etwa 100 ccm. Hierauf lässt man unter stetigem Umrühren die Rhodanlösung aus der Bürette zufliessen, bis eine nach Umrühren nicht verschwindende schwache Rotfärbung der Flüssigkeit eintritt. Dem in dieser Weise gefundenen Gehalte an Rhodanalkali entsprechend wird die Rhodanlösung darauf mit Wasser verdünnt. Man titriert noch einmal mit 10 ccm $AgNO_3$-Lösung und korrigiert die Rhodanlösung durch vorsichtigen Wasserzusatz, bis 20 ccm derselben genau 10 ccm der Silberlösung entsprechen.

Ausführung.

Bei Chlorbestimmungen im Harne nach dieser Methode verfährt man auf folgende Weise. In einem mit eingeschliffenem Glasstöpsel versehenen Kolben, welcher bis zu einer bestimmten Marke am Halse 100 ccm fasst, lässt man erst genau 10 ccm Harn einfliessen, fügt dann 5 ccm Salpetersäure dazu, verdünnt mit etwa 50 ccm Wasser und lässt dann genau 20 ccm der Silbernitratlösung hinzufliessen. Man schliesst nun den Kolben mit dem Stöpsel, schüttelt stark um, spritzt den Stöpsel mit destilliertem Wasser über den Kolben ab und füllt diesen letzteren mit destilliertem Wasser bis zur Marke. Man verschliesst nun wieder mit dem Stöpsel, mischt sorgfältig durch Schütteln und filtriert durch ein trockenes Filtrum. Von dem Filtate misst man mit einer trockenen Pipette 50 ccm ab, setzt 3 ccm der Ferrisalzlösung zu und lässt dann die Rhodanlösung vorsichtig zufliessen, bis die über dem Niederschlage stehende Flüssigkeit eine bleibende rötliche Farbe angenommen hat. Die Berechnung ist sehr einfach. Wenn z. B. zur Erzeugung der Endreaktion 4,6 ccm Rhodanlösung ver-

[1]) Freund u. Toepfer, Malys Jahresb. **22**; Bödtker, Zeitschr. f. physiol. Chem. **20**.

braucht wurden, so sind also für 100 ccm Filtrat (= 10 ccm Harn) 9,2 ccm derselben Lösung nötig. 9,2 ccm Rhodanlösung entsprechen aber 4,6 ccm Silberlösung, und es waren also zur vollständigen Ausfällung der Chloride in 10 ccm Harn 20—4,6 = 15,4 ccm Silberlösung erforderlich = 0,154 g NaCl. Der Gehalt des fraglichen Harnes an Chlornatrium war also 1,54 p. c. oder 15,4 p. m. Wenn man zu der Bestimmung stets 10 ccm Harn nimmt, immer 20 ccm $AgNO_3$-Lösung zusetzt und zu 100 ccm mit Wasser verdünnt, so findet man, wenn man die auf 50 ccm Filtrat verbrauchten Kubikzentimeter Rhodanlösung (R) von 20 abzieht, direkt den Gehalt des Harnes an NaCl in 1000 Teilen. Der Gehalt an NaCl in p. m. ist also unter diesen Bedingungen $= 20 - R.$, und der Prozentgehalt NaCl also $\frac{(20-R.)}{10}$

Titrierung im Harne nach Volhards Methode.

Wenn man es nötig findet, die organischen Harnbestandteile vor der Titrierung zu zerstören, kann man dies nach DEHN[1]) am einfachsten in der Weise erreichen, dass man den Harn (10 ccm) nach Zusatz von einem kleinen Löffel voll Natriumperoxyd auf dem Wasserbade zur Trockne verdampft, darauf mit Salpetersäure sehr schwach ansäuert und nach VOLHARD titriert. Die Verbrennung ist hierbei überflüssig.

Zur approximativen Bestimmung der Menge der Chloride im Harne hat EKEHORN die VOLHARDsche Titriermethode benutzt, indem er zu der Bestimmung ein in halben ccm geteiltes, am einen Ende geschlossenes Rohr, von ihm Chlorometer genannt, verwendet. Die Reagenzlösungen sind folgende: a) Ein Gemenge von 20 ccm Silbernitratlösung (nach VOLHARD), 5 ccm Salpetersäure und Wasser bis zu 100 ccm und b) 40 ccm Rhodankaliumlösung (nach VOLHARD) und 60 ccm einer bei Zimmertemperatur gesättigten Lösung von chlorfreiem Eisenalaun. Die Silbernitratlösung, von der also je 1 ccm 0,002 gm NaCl entspricht, ist der Eisenrhodanidlösung äquivalent. In das gradierte Rohr kommen erst 2 ccm Harn und dann 0,5 ccm Rhodanidlösung, und darauf setzt man von der Silbernitratlösung allmählich zu (unter Mischung in dem mit einem Kautschukstöpsel zu schliessenden Rohre), bis zu eben verschwindender Färbung des Rhodanides. Für die 0,5 ccm Rhodanidlösung werden von der Silberlösung 0,5 ccm abgezogen; das Rohr ist aber in der Weise gradiert, dass der Gehalt des Harnes an NaCl in p. m. direkt am Rohre abgelesen wird. Der Unterschied von den bei Titrierung nach VOLHARD erhaltenen Zahlen beträgt nach C. TH. MÖRNER[2]) 0,25 bis höchstens 0,5 p. m.

Bestimmung nach Ekehorn.

Zur approximativen Schätzung der Menge der Chloride im Harne (welcher frei von Eiweiss sein muss) macht man sonst den letzteren stark sauer mit Salpetersäure und lässt dann in ihn einen Tropfen einer konzentrierten Silbernitratlösung (1 : 8) hineinfallen. Bei normalem Chlorgehalte sinkt der Tropfen als ein ziemlich kompaktes käsiges Klümpchen zum Boden. Je geringer der Chlorgehalt ist, um so weniger fest und kohärent wird die Fällung, und bei Gegenwart von nur sehr wenig Chlor erhält man einen weissen, feinkörnigen Niederschlag oder auch nur eine Trübung, bezw. Opalisierung.

Approximative Schätzung der Menge der Chloride.

Phosphate. Die Phosphorsäure kommt, wie man allgemein annimmt, im sauren Harne teils als zweifach saures, MH_2PO_4, und teils als einfach saures, M_2HPO_4, Phosphat vor, welche beide Phosphate jedoch gleichzeitig im sauren Harne sich vorfinden können. A. OTT[3]) fand im Mittel 60 p. c. der Gesamtphosphorsäure als zweifach saures und 40 p. c. als einfach saures Phosphat. Diese Verhältnisse können jedoch recht bedeutend wechseln, und in vielen Fällen scheint der Harn fast nur zweifach saures Phosphat, bisweilen sogar ein wenig Phosphorsäure zu enthalten. Die totale Phosphorsäuremenge ist sehr schwankend und sie hängt von der Art und Menge der Nahrung ab. Im Mittel wird sie zu rund 2,5 g P_2O_5, mit Schwankungen von 1—5 g pro 24 Stunden angeschlagen. Gewöhnlichenfalls rührt die Phosphorsäure des Harnes nur zum kleinen

Phosphate.

[1]) Zeitschr. f. physiol. Chem. **44.**

[2]) EKEHORN, Hygiea. Stockholm 1906. MÖRNER, Upsala Läkaref Förh. (N. F.) **11.**

[3]) Zeitschr. f. physiol. Chem. **10.**

Teil von innerhalb des Organismus verbrannten organischen Verbindungen, Nuklein, Protagon und Lezithin her. Bei einseitiger Zufuhr von nukleinreichen oder pseudonukleinreichen Substanzen kann dagegen ihre Menge wesentlich vermehrt werden, doch bleibt es noch unentschieden, in welchem Grade die Phosphorsäureausscheidung als Mass für die Resorption und Zersetzung solcher Stoffe dienen kann[1]). Die Hauptmasse der ausgeschiedenen Phosphorsäure stammt jedenfalls von den Phosphaten der Nahrung her, und die Menge der ausgeschiedenen Phosphorsäure ist am grössten, wenn die Nahrung reich an Alkaliphosphaten im Verhältnis zu der Menge des Kalkes und der Magnesia ist. Enthält die Nahrung viel Kalk und Magnesia, so können reichliche Mengen von Erdphosphaten mit den Exkrementen ausgeschieden werden, und trotz einer nicht unbedeutenden Menge Phosphorsäure in der Nahrung wird in diesem Falle der Phosphorsäuregehalt des Harnes gering. Dies gilt jedenfalls in erster Linie für den Fleischfresser, bei welchem die Niere das Hauptorgan für die Ausscheidung der Alkaliphosphate ist. Beim Menschen scheint nach Ehrström der Kalkgehalt der Nahrung keine so bedeutende Rolle zu spielen, indem nämlich in seinen Versuchen etwa die Hälfte der als $CaHPO_4$ eingenommenen Phosphorsäure zur Resorption kam; doch hängt auch beim Menschen die Grösse der Phosphorsäureausscheidung durch den Harn nicht nur von der Totalmenge der Phosphorsäure in der Nahrung, sondern auch von dem relativen Mengenverhältnisse der alkalischen Erden und der Alkalisalze in der Nahrung ab. Bei Pflanzenfressern, bei welchen auch das subkutan injizierte Phosphat durch den Darm ausgeschieden wird (Bergmann), ist der Harn regelmässig arm an Phosphaten[2]).

Phosphate.

Ausscheidung von Phosphaten durch den Harn.

Da die Grösse der Phosphorsäureausscheidung am meisten von der Beschaffenheit der Nahrung und der Resorption der Phosphate aus dem Darme abhängt, ist es zu erwarten, dass die Phosphorsäure- und Stickstoffausscheidung im allgemeinen nicht parallel gehen sollen. Dem ist auch so, wie die Erfahrungen vieler Forscher zeigen, und nach Ehrström hat der Organismus die Fähigkeit während verhältnismässig langer Zeit grosse Phosphormengen aufzustapeln, unabhängig von dem Verhalten der Stickstoffbilanz. Bei einer bestimmten gleichmässigen Ernährung kann jedoch die Relation zwischen Stickstoff- und Phosphorsäure im Harne annähernd konstant sein. Dies ist z. B. der Fall bei ausschliesslicher Fütterung mit Fleisch, wobei, wie Voit[3]) an Hunden beobachtet hat, wenn der Stickstoff und die Phosphorsäure (P_2O_5) der Nahrung genau im Harn und Kot wiedererscheinen, die obige Relation gleich 8,1 : 1 ist. Beim Hungern können, wie die Zusammenstellungen von K. Tigerstedt[4]) zeigen,

Ausscheidung von Phosphaten und Stickstoff.

[1]) Vergl. hierüber u. a. Gumlich, Zeitschr. f. physiol. Chem. **18**; Roos ebenda **21**; Weintraud, Arch. f. (Anat. u.) Physiol. 1895; Milroy u. Malcolm, Journ. of Physiol. **23**; Röhmann u. Steinitz, Pflügers Arch. **72**; Loewi, Arch. f. exp. Path. u. Pharm. **44** u. **45**.

[2]) Ehrström, Skand. Arch. f. Physiol. **14**; Bergmann, Arch. f. exp. Path. u. Pharm. **47**.

[3]) Physiologie des allgemeinen Stoffwechsels und der Ernährung in L. Hermanns Handb. Bd. **6**, Tl. 1, S. 79.

[4]) Skand. Arch. f. Physiol. **16**.

die phosphorhaltigen Bestandteile des Körpers in grösserer Menge als bei Zufuhr einer sehr phosphorarmen Nahrung zugrunde gehen. Beim Hungern wird übrigens die Relation $N : P_2O_5$ derart verändert, dass relativ mehr P_2O_5 als bei ausschliesslicher Fleischfütterung ausgeschieden wird, was darauf hindeutet, dass hierbei ausser Fleisch und verwandten Geweben auch ein anderes phosphorsäurereiches Gewebe reichlich zerfällt. Dieses Gewebe ist, wie die Hungerversuche lehrten, das Knochengewebe. Angestrengte Muskelarbeit soll nach Preysz, Olsavszky, Klug und J. Munk[1]) die Phosphorsäureausscheidung bedeutend vermehren können. Phosphorsäure.

Da die Phosphorsäure zum Teil von den Nukleinen stammt, hätte man in Krankheiten, in welchen die Ausscheidung der Purinkörper vermehrt ist, auch eine vermehrte Phosphorsäureausscheidung zu erwarten. Dies ist indessen wenigstens nicht immer der Fall, und man hat sogar Fälle von gesteigerter Purinkörperausfuhr mit verminderter Phosphorsäureausscheidung beobachtet. Es sind ebenfalls Fälle von Leukämie beobachtet worden, in welchen trotz bedeutender Vermehrung der Leukozyten die Phosphorsäureausscheidung herabgesetzt war. In solchen Fällen kann es um eine verspätete Ausscheidung der Phosphorsäure oder eine Retention derselben sich handeln. Das letztere soll übrigens auch in fieberhaften Krankheiten und bei Nierenleiden vorkommen können. Der Harn hat bisweilen auch die Neigung, spontan oder beim Erwärmen einen Niederschlag von Erdphosphaten abzusetzen, was man als Phosphaturie bezeichnet hat. Es handelt sich hierbei um eine verminderte Azidität und, wie es scheint, um eine verminderte Ausscheidung von Phosphorsäure und eine vermehrte Kalkausscheidung oder jedenfalls um eine von der gewöhnlichen wesentlich abweichende Relation zwischen Phosphorsäure und alkalischen Erden im Harne (Panek, Iwanoff, Soetber und Krieger)[2]). Phosphorsäure und Krankheiten.

Quantitative Bestimmung der Gesamtphosphorsäure im Harne. Diese Bestimmung geschieht am einfachsten durch Titrierung mit einer Lösung von essigsaurem Uranoxyd. Das Prinzip dieser Titrierung ist folgendes. Eine warme, freie Essigsäure enthaltende Lösung eines phosphorsauren Salzes gibt mit einer Lösung eines Uranoxydsalzes einen weissgelben oder grünlichgelben Niederschlag von phosphorsaurem Uranoxyd. Dieser Niederschlag ist unlöslich in Essigsäure, wird aber von Mineralsäuren gelöst, und aus diesem Grunde setzt man bei der Titrierung immer Natriumazetatlösung in bestimmter Menge zu. Als Indikator benutzt man gelbes Blutlaugensalz, welches nicht auf den Uranphosphatniederschlag einwirkt, mit der geringsten Menge eines löslichen Uranoxydsalzes dagegen eine rotbraune Fällung oder Färbung gibt. Die zu der fraglichen Titrierung erforderlichen Lösungen sind also: 1. eine Lösung eines Uranoxydsalzes, von welcher Lösung je 1 ccm 0,005 g P_2O_5 entspricht, und welche also 20,3 g Uranoxyd im Liter enthalten muss. 20 ccm dieser Prinzip der Titrierung.

[1]) Preysz, vergl. Malys Jahresb. **21**; Olsavszky u. Klug, Pflügers Arch. **54**; Munk, Arch. f. (Anat. u.) Physiol. 1895.

[2]) Panek, vergl. Malys Jahresb. **30**, S. 112; Iwanoff Bioch. Zentralbl. **1**, S. 710; Soetber u. Krieger, Deutsch. Arch. f. klin. Med. **72**. Campani, Bioch. Zentralbl. **3**, S. 616. L. Tobler, Arch. f. exp. Path. u. Pharm. **52**.

Lösung entsprechen also 0,100 g P_2O_5; 2. eine Lösung von Natriumazetat und 3. eine frisch bereitete Lösung von Ferrozyankalium.

Die Uranlösung bereitet man sich aus Urannitrat oder Uranazetat. Man löst etwa 35 g essigsaures Uranoxyd in Wasser, setzt etwas Essigsäure zu, um vollständige Lösung zu erzielen, und verdünnt zum Liter. Den Gehalt der Lösung ermittelt man durch Titration mittelst einer Natriumphosphatlösung von genau bekanntem Gehalte (10,085 g kristallisiertes Salz im Liter, was einem Gehalte von 0,100 g P_2O_5 in 50 ccm gleich ist). Man verfährt hierbei in derselben Weise wie bei der Titrierung im Harne (vergl. unten) und korrigiert die Lösung durch Verdünnung mit Wasser und neues Titrieren, bis 20 ccm der Uranlösung genau 50 ccm der obigen Phosphatlösung entsprechen.

Bereitung der Uranlösung.

Die Natriumazetatlösung soll in 100 ccm 10 g Natriumazetat und 10 g Acidum aceticum concentratum enthalten. Zu jeder Titrierung nimmt man von dieser Lösung 5 ccm auf je 50 ccm Harn.

Bei der Ausführung der Titration misst man in ein Becherglas 50 ccm des filtrierten Harnes ab, setzt 5 ccm der Natriumazetatlösung zu, bedeckt das Becherglas mit einem Uhrgläschen und erwärmt im Wasserbade. Hierauf lässt man die Uranlösung aus der Bürette zufliessen, und wenn der Niederschlag nicht mehr sich merkbar vermehrt, lässt man einen herausgenommenen Tropfen auf einer Porzellanplatte mit einem Tropfen Blutlaugensalzlösung zusammenfliessen. So lange noch zu wenig Uranlösung zugesetzt worden ist, bleibt die Farbe hierbei nur blassgelb, und man muss mehr Uranlösung zusetzen; sobald man aber den geringsten Überschuss von Uranlösung zugesetzt hat, wird die Farbe schwach rötlich braun. Hat man diesen Punkt erreicht, so erwärmt man von neuem und wiederholt die Prüfung mit einem neuen Tropfen. Erhält man auch diesmal eine Färbung von derselben Stärke wie die Endreaktion bei der Titerstellung, so ist die Titration beendigt. Widrigenfalls setzt man die Uranlösung tropfenweise zu, bis eine nach erneuertem Erwärmen bleibende Färbung hervortritt, und wiederholt dann den Versuch mit neuen 50 ccm des Harnes. Die Berechnung ist so einfach, dass es überflüssig ist, dieselbe durch ein Beispiel zu beleuchten.

Ausführung der Titrierung.

Auf die nun angegebene Weise bestimmt man die Gesamtmenge der Phosphorsäure im Harne. Will man dagegen die an alkalischen Erden und die an Alkalien gebundene Phosphorsäure gesondert kennen lernen, so bestimmt man erst die gesamte Phosphorsäure in einer Harnportion und scheidet dann in einer anderen Portion die Erdphosphate mit Ammoniak aus. Den Niederschlag sammelt man auf einem Filtrum, wäscht ihn aus, spült ihn mit Wasser in ein Becherglas hinab, setzt Essigsäure zu und löst ihn durch Erwärmen. Diese Lösung verdünnt man darauf mit Wasser zu 50 ccm, setzt 5 ccm Natriumazetatlösung hinzu und titriert wie gewöhnlich mit Uranlösung. Die Differenz der in beiden Bestimmungen gefundenen Phosphorsäuremengen gibt die Menge der an Alkalien gebundenen Phosphorsäure an. Die Resultate fallen indessen nicht ganz genau aus, weil bei der Ausfällung mit Ammoniak eine teilweise Umsetzung der Monophosphate der Erdalkalien und auch des Kalziumdiphosphates zu Triphosphaten der Erdalkalien und Ammoniumphosphat geschieht, wodurch das Verhältnis zugunsten der an Alkalien gebundenen, in Lösung bleibenden Phosphorsäure etwas verändert wird.

Gesonderte Bestimmung der an Alkalien u. Erden gebundenen Phosphorsäure.

Sulfate. Die Schwefelsäure des Harnes rührt nur zum ganz kleinen Teil von Sulfaten der Nahrung her. Zum unverhältnismässig grössten Teil entsteht sie bei der Verbrennung des schwefelhaltigen Eiweisses im Körper, und es ist hauptsächlich diese Schwefelsäurebildung aus dem Eiweisse, welche den oben besprochenen Überschuss von Säure, den Basen gegenüber, im Harne bedingt. Die Menge der durch den Harn ausgeschiedenen Schwefelsäure kann zu etwa

2,5 g H_2SO_4 pro 24 Stunden angeschlagen werden. Da die Schwefelsäure hauptsächlich aus dem Eiweisse stammt, geht auch die Schwefelsäureausscheidung der Stickstoffausscheidung ziemlich parallel, und das Verhältnis $N : H_2SO_4$ ist auch ziemlich regelmässig = 5 : 1. Ein vollständiger Parallelismus ist nicht zu erwarten, weil einerseits ein Teil des Schwefels stets als neutraler Schwefel ausgeschieden wird und andererseits der (niedrige) Gehalt der verschiedenen Proteinstoffe an Schwefel relativ weit grössere Abweichungen als der (hohe) Gehalt an Stickstoff zeigt. Im grossen und ganzen gehen indessen sowohl unter normalen wie unter krankhaften Verhältnissen die Stickstoff- und Schwefelsäureausscheidung einander ziemlich parallel. Die Schwefelsäure kommt im Harne teils präformiert (als Sulfatschwefelsäure) und teils als Ätherschwefelsäure vor. Man bezeichnet allgemein jene als *A*- und diese als *B*-Schwefelsäure. Sulfate im Harne.

Die Menge der Gesamtschwefelsäure bestimmt man, unter Beobachtung der in ausführlicheren Handbüchern gegebenen Vorschriften, in der Weise, dass man 100 ccm des filtrierten Harnes nach Zusatz von 5 ccm konzentrierter Salzsäure 15 Minuten kocht, im Sieden mit 2 ccm gesättigter $BaCl_2$-Lösung fällt und dann noch einige Zeit erwärmt, bis das Baryumsulfat sich vollständig abgesetzt hat. Der Niederschlag muss nach dem Auswaschen mit Wasser auch mit Alkohol und Äther (zur Entfernung harzartiger Substanzen) gewaschen werden, bevor er nach den allgemein bekannten Vorschriften behandelt wird. Bestimmung der Gesamtschwefelsäure.

Zur getrennten Bestimmung der Sulfatschwefelsäure und der Ätherschwefelsäure kann man nach der Methode von Baumann erst die Sulfatschwefelsäure aus dem mit Essigsäure angesäuerten Harne mit $BaCl_2$ ausfällen und dann durch Sieden nach Zusatz von Salzsäure die Ätherschwefelsäuren zersetzen und die freigewordene Schwefelsäure als Baryumsulfat ausfällen. Noch besser verfährt man jedoch auf folgende, von Salkowski[1]) angegebene Weise.

200 ccm Harn fällt man mit dem gleichen Volumen einer Barytlösung, welche aus 2 Vol. Barythydrat- und 1 Vol. Chlorbaryumlösung, beide bei Zimmertemperatur gesättigt, besteht. Man filtriert durch ein trockenes Filtrum, misst von dem Filtrate, welches nur die Ätherschwefelsäuren enthält, 100 ccm ab, setzt 10 ccm Salzsäure von dem spez. Gewicht 1,12 zu, kocht 15 Minuten und erwärmt dann auf dem Wasserbade, bis der Niederschlag sich vollständig abgesetzt hat und die darüberstehende Flüssigkeit vollständig klar geworden ist. Dann filtriert man, wäscht mit warmem Wasser, mit Alkohol und Äther und verfährt im übrigen nach den üblichen Vorschriften. Aus der Differenz zwischen der so gefundenen Ätherschwefelsäure und der in einer besonderen Harnportion bestimmten Gesamtschwefelsäure berechnet sich die Menge der Sulfatschwefelsäure. Gesonderte Bestimmung der Sulfat- und der Ätherschwefelsäure.

Von dem gewöhnlichen Verfahren etwas abweichende, aber, wie es scheint, zweckmässige Vorschriften zur Bestimmung sowohl der Sulfat- wie der Ätherschwefelsäure und des Gesamtschwefels hat Folin[2]) gegeben.

Nitrate kommen in geringer Menge im Menschenharne vor (Schönbein) und sie stammen wahrscheinlich von dem Trinkwasser und der Nahrung her. Nach Weyl und Citron[3]) Nitrate.

[1]) Baumann, Zeitschr. f. physiol. Chem. **1**; Salkowski, Virchows Arch. **79**.

[2]) Journ. of Biol. Chemistry **1**, und Amer. Journ. of Physiol. **13**, Nr. 1.

[3]) Schönbein, Journ. f. prakt. Chem. **92**; Weyl, Virchows Arch. **96**, mit Citron, ebenda **101**.

ist ihre Menge am kleinsten bei Fleischkost und am grössten bei vegetabilischer Nahrung; die Menge soll als Mittel etwa 42,5 mg im Liter sein.

Kalium und Natrium.

Kalium und Natrium. Die von einem gesunden Erwachsenen bei gemischter Kost pro 24 Stunden mit dem Harne ausgeschiedene Menge dieser Stoffe ist nach Salkowski[1]) 3—4 g K_2O und 5—8 g Na_2O, dürfte aber als Mittel auf etwa 2—3 bezw. 4—6 g geschätzt werden können. Das Verhältnis K : Na ist gewöhnlich wie 3 : 5. Die Menge hängt vor allem von der Nahrung ab. Beim Hungern kann der Harn nach und nach reicher an Kalium als an Natrium werden, was von dem Aufhören der Kochsalzzufuhr und dem Umsatze der kalireichen Gewebe herrührt. Im Fieber kann ebenfalls die Menge des Kaliums relativ bedeutend grösser werden, während nach der Krise das Umgekehrte der Fall ist.

Die quantitative Bestimmung dieser Stoffe geschieht nach den in grösseren Handbüchern angegebenen gewichtsanalytischen Methoden. Für die Bestimmung der Gesamtmenge der Alkalien haben Pribram und Gregor und für die des Kaliums allein Autenrieth und Bernheim[2]) neuere Methoden ausgearbeitet.

Ammoniak im Harne.

Ammoniak. In dem Harne des Menschen und der Fleischfresser findet sich regelmässig etwas Ammoniak. Dieses Ammoniak dürfte nach dem oben (S. 648) von der Harnstoffbildung aus Ammoniak Gesagten wohl zum Teil einen kleinen Ammoniakrest repräsentieren, welcher wegen des Überschusses der bei der Verbrennung entstandenen Säuren, den fixen Alkalien gegenüber, von solchen Säuren gebunden und demnach von der Synthese zu Harnstoff ausgeschlossen worden ist. Mit dieser Anschauung stimmt auch die Beobachtung von Coranda, dass die Ammoniakausscheidung bei vegetabilischer Kost kleiner und bei reichlicher Fleischkost grösser als bei gemischter Kost ist. Bei gemischter Kost beträgt die mittlere Menge des mit dem Harne ausgeschiedenen Ammoniaks etwa 0,7 g NH_3 pro 24 Stunden (Neubauer), und nach Camerer jr. entspricht sie 4,6—5,6 p. c. von dem Gesamtstickstoffe im Harne. Es ist jedoch wie es scheint nicht alles Ammoniak im Harne, sondern nur ein Teil desselben, welcher einen solchen, durch die Neutralisation mit Säuren der Harnstoffsynthese entzogenen Rest repräsentiert, denn selbst nach anhaltender Zufuhr von fixen Alkalien wird nach Stadelmann und Beckmann[3]) noch Ammoniak mit dem Harne ausgeschieden.

Das Ammoniak kommt im Blute, als Mittel zu etwa 0,90 mg in 100 ccm Menschenblut, und in wechselnden Mengen in allen bisher untersuchten Geweben vor[4]). Namentlich in den Zellen der Verdauungsdrüsen des Magens, des Pankreas und der Darmschleimhaut (beim Hunde) wird es nach Nencki und

---

[1]) Virchows Arch. **53.**

[2]) Pribram u. Gregor, Zeitschr. f. anal. Chem. **38**; Autenrieth u. Bernheim, Zeitschr. f. physiol. Chem. **37.**

[3]) Coranda, Arch. f. exp. Path. u. Pharm. **12**; Stadelmann (u. Beckmann), Einfluss der Alkalien auf den Stoffwechsel etc. Stuttgart 1890; Camerer, Zeitschr. f. Biol. **43.**

[4]) Vergl. Salaskin, Zeitschr. f. physiol. Chem. **25**, S. 449 und Fussnote 3, S. 313.

Zaleski[1]) zur Zeit der Verdauung eiweissreicher Nahrung reichlich gebildet und der Leber zugeführt. Das der Leber zugeführte Ammoniak wird (vergl. oben) daselbst in Harnstoff umgewandelt, und man könnte deshalb auch erwarten, dass bei gewissen Lebererkrankungen eine vermehrte Ammoniakausscheidung und eine verminderte Harnstoffbildung vorkommen würden. Inwieweit dies zutrifft, ist schon in dem vorigen (S. 651) erwähnt worden, und es wird hier auf die Arbeiten der dort zitierten Forscher hingewiesen. Ammoniak in Blut und Geweben.

Bei Menschen und einigen Tieren wird die Ammoniakausscheidung durch Zufuhr von Mineralsäuren vermehrt, und in derselben Weise wirken, wie Jolin[2]) zeigte, auch solche organische Säuren, die, wie die Benzoesäure, im Körper nicht verbrannt werden. Das bei der Eiweisszersetzung freigewordene Ammoniak wird also zum Teil zur Neutralisation der eingeführten Säuren verwendet, und hierdurch wird ein schädliches Entziehen der fixen Alkalien verhütet. Das ungleiche Verhalten verschiedener Tiere wie auch die grosse Bedeutung des Eiweissgehaltes der Nahrung für diese Säureneutralisation ist schon in dem Vorigen erwähnt worden (S. 641). Säuren und Ammoniakausscheidung.

Wie die von aussen eingeführten wirken nun auch die im Tierkörper bei dem Eiweisszerfalle entstandenen Säuren auf die Ammoniakausscheidung. Aus diesem Grunde wird bei Menschen der Ammoniakgehalt des Harnes vermehrt unter solchen Umständen und bei solchen Krankheiten, in welchen durch gesteigerten Eiweissumsatz eine vermehrte Säurebildung stattfindet. Dies ist z. B. bei Sauerstoffmangel, im Fieber und bei Diabetes der Fall. In dieser letzteren Krankheit können ausserdem organische Säuren, β-Oxybuttersäure und Azetessigsäure entstehen, welche an Ammoniak gebunden in den Harn übergehen[3]). Es sprechen auch mehrere Beobachtungen dafür, dass die Ammoniakausscheidung durch den Harn bei unzureichender oder vermindeter Zufuhr von Alkalien oder alkalischen Erden vermehrt, durch Zufuhr von Alkalien in grösserer Menge dagegen herabgesetzt wird. Ammoniakausscheidung in Krankheiten.

Der Nachweis und die quantitative Bestimmung des Ammoniaks geschah früher am häufigsten nach der Methode von Schlösing. Das Prinzip dieser Methode besteht darin, dass man aus einer abgemessenen Menge Harn das Ammoniak mit Kalkwasser in einem abgeschlossenen Raum frei macht und das frei gewordene Ammoniak von einer abgemessenen Menge $\frac{N}{10}$ Schwefelsäure absorbieren lässt. Nach beendeter Absorption des Ammoniaks erfährt man die Menge desselben durch Titration der rückständigen, freien Schwefelsäure mit einer $\frac{N}{10}$ Lauge. Diese Methode gibt jedoch leicht etwas zu niedrige Zahlen und man muss, um ganz genaue Werte zu erhalten, nach der von Bohland (Pflügers Arch. Bd. 43, S. 32) angegebenen Modifikation arbeiten. Bestimmung des Ammoniaks.

---

[1]) Arch. des scienc. biol. de St. Pétersbourg **4** und Salaskin l. c. Vergl. ferner Nencki u. Zaleski, Arch. f. exp. Path. u. Pharm. **37**.

[2]) Jolin, Skand. Arch. f. Physiol. **1**. Über das Verhalten der Ammoniaksalze im Tierkörper vergl. man, ausser den S. 651 zitierten Arbeiten, auch Rumpf und Kleine, Zeitschr. f. Biol. **34**; K. Kowalewski u. M. Markewicz, Bioch. Zeitschr. **4**.

[3]) Über Ammoniakausscheidung in Krankheiten vergl. man unter anderen Arbeiten Rumpf, Virchows Arch. **143**; Hallervorden ebenda.

Neuere Methoden.

Die neueren Methoden zur Bestimmung des Ammoniaks gehen alle darauf hinaus, das Ammoniak nach Zusatz von Kalk, Magnesia oder Alkalikarbonat bei niedriger Temperatur entweder mit Hilfe des Vakuums abzudestillieren (Nencki und Zaleski, Wurster, Krüger und Reich und Schittenhelm, Schaffer) oder mit einem Luftstrom auszutreiben (Folin) und in eine titrierte Säure aufzufangen.

Ammoniakbestimmung.

Nach der Methode von Krüger, Reich und Schittenhelm[1]) werden 25 bis 50 ccm Harn im Destillationskolben mit ca. 10 g Chlornatrium und 1 g Natriumkarbonat versetzt und bei Gegenwart von Alkohol, um das Schäumen zu verhindern, bei + 43° C und einem Drucke von 30—40 m. m. Hg mit Hilfe der Luftpumpe destilliert. Das Ammoniak wird in eine mit $\frac{N}{10}$-Säure beschickte Péligotsche Röhre, die mit Eiswasser abgekühlt wird, eingeleitet und zuletzt unter Anwendung von Rosolsäure titriert. Bezüglich der näheren Angaben wird auf die Originalabhandlungen hingewiesen. Die Methode von Schaffer ist in der Hauptsache dieselbe. Gegen die Methode von Folin (Durchleitung eines Luftstromes) haben Steel und Gies eingewendet, dass sie bei Gegenwart von reichlicheren Mengen Magnesiumphosphat im Harne zu niedrige Werte gibt. Malfatti[2]) hat eine neue, auf einem ganz anderen Prinzip basierte Methode der Ammoniakbestimmung angegeben.

Kalzium und Magnesium.

Kalzium und **Magnesium** kommen, wie man allgemein annimmt, zum unverhältnismässig grössten Teil als Phosphate im Harne vor. Die Menge der täglich ausgeschiedenen Erdphosphate beträgt etwas mehr als 1 g und von dieser Menge kommen nach älteren Angaben annähernd $^2/_3$ auf das Magnesium und $^1/_3$ auf das Kalziumphosphat. Diese Angaben sind indessen, wie Renwall und Gross[3]) fanden, nicht richtig oder wenigstens nicht allgemein gültig, denn diese Forscher fanden im Harne mehr Kalzium als Magnesium. Im sauren Harne können sowohl einfach wie zweifach saure Erdphosphate sich vorfinden und die Löslichkeit der ersteren, unter denen das Kalziumsalz $CaHPO_4$ besonders schwerlöslich ist, soll durch die Gegenwart von zweifach saurem Alkaliphosphat und Chlornatrium im Harne wesentlich erhöht werden (A. Ott)[4]). Die Menge der alkalischen Erden im Harne ist wesentlich von der Menge und Beschaffenheit der Nahrung abhängig. Die resorbierten Kalksalze werden zum grossen Teil wieder in den Darm ausgeschieden und die Menge der Kalksalze im Harne ist deshalb auch kein Mass für die Resorption derselben. Zufuhr von leicht löslichen Kalksalzen oder Zusatz von Salzsäure zu der Nahrung soll auch den Kalkgehalt des Harnes vermehren können, während derselbe umgekehrt durch Zusatz von Alkaliphosphat zu den Speisen oder Alkalizufuhr herabgesetzt werden kann. Wie Säurezufuhr wirkt nach Granström[5]) (beim Kaninchen) Hunger oder solche Nahrung, welche eine saure Asche liefert und einen sauren Harn erzeugt. Über konstante und

[1]) Zeitschr. f. physiol. Chem. **39**; Schaffer, Amer. Journ. of Physiol. **8**, wo man die Literatur findet.

[2]) Steel u. Gies, Journ. of biol. Chem. **5**; Malfatti, Zeitschr. f. anal. Chem. **47**.

[3]) Renwall, Skand. Arch. f. Physiol. **16**; Gross, Bioch. Zentralbl. **4**, S. 189.

[4]) Zeitschr. f. physiol. Chem. **10**.

[5]) Zeitschr. f. physiol. Chem. **58**.

regelmässige Veränderungen der Ausscheidung von Kalk- und Magnesiasalzen in Krankheiten ist wenig Sicheres[1]) bekannt und auch hier dürfte die Ausscheidung hauptsächlich von der Nahrungs- und Flüssigkeitsaufnahme, der Säurebildung und der Säurezufuhr abhängig sein.

Die quantitative Bestimmung des Kalziums und des Magnesiums wird nach allgemein bekannten Regeln ausgeführt.

Eisen kommt im Harne nur in geringer Menge und, wie es scheint, nicht als Salz sondern nach den Untersuchungen von KUNKEL, GIACOSA, KOBERT und seinen Schülern in organischen Verbindungen — zum Teil angeblich als Farbstoff oder Chromogen — vor. Die Angaben über die Menge des Eisens deuten darauf hin, dass diese Menge eine sehr schwankende, von 1—11 mg im Liter Harn (MAGNIER, GOTTLIEB, KOBERT und seine Schüler), ist. A. JOLLES fand als Mittel bei 12 Personen 8 mg Eisen pro 24 Stunden, während HOFFMANN, NEUMANN und MAYER[2]) niedrigere Werte, als Mittel 1,09 und 0,983 mg fanden. Die Menge der Kieselsäure beträgt nach den gewöhnlichen Angaben etwa 0,3 p. m. Spuren von Hydroperoxyd kommen auch im Harne vor. Eisen.

Die Gase des Harnes sind Kohlensäure, Stickstoff und Spuren von Sauerstoff. Die Menge des Stickstoffes ist nicht ganz 1 Vol.-Prozent. Die der Kohlensäure schwankt bedeutend. Im sauren Harne ist sie kaum halb so gross wie in neutralem oder alkalischem Harn.

IV. Menge und quantitative Zusammensetzung des Harnes.

Die Menge und Zusammensetzung des Harnes sind grossen Schwankungen unterworfen. Diejenigen Umstände, welche unter physiologischen Verhältnissen auf dieselben den grössten Einfluss ausüben, sind jedoch folgende: Der Blutdruck und die Geschwindigkeit des Blutstromes in den Glomerulis; der Gehalt des Blutes an Harnbestandteilen, besonders an Wasser, und endlich auch der Zustand der sezernierenden Drüsenelemente selbst. Vor allem hängen selbstverständlich die Menge und die Konzentration des Harnes von der Grösse der Wassermenge ab, welche dem Blute zugeführt wird, bezw. den Körper auf anderen Wegen verlässt. Es wird also die Harnabsonderung durch reichliches Wassertrinken oder verminderte Wasserabfuhr auf anderen Wegen vermehrt und umgekehrt bei verminderter Wasserzufuhr, bezw. grösserem Wasserverluste auf anderen Wegen vermindert. Gewöhnlich wird beim Menschen durch die Nieren ebensoviel Wasser wie durch Haut, Lungen und Darm zusammen ausgeschieden. Bei niedriger Temperatur und feuchter Luft, unter welchen Verhältnissen die Wasserausscheidung durch die Haut herabgesetzt ist, kann die Harnabsonderung dagegen bedeutend zunehmen. Verminderte Wasserzufuhr oder vermehrte Aus- Auf die Menge und Zusammensetzung des Harnes einwirkende Umstände.

[1]) Vergl. ALBU und NEUBERG l. c. und E. ZAK, Über Harn bei Lungenentzündung. Wien. klin. Wochenschr. **21**.

[2]) KUNKEL, zit. nach MALYs Jahresb. **11**; GIACOSA ebenda **16**; KOBERT, Arbeiten des pharm. Instit. zu Dorpat **7**, Stuttgart 1891; MAGNIER, Ber. d. d. chem. Gesellsch. **7**; GOTTLIEB, Arch. f. exp. Path. u. Pharm. **26**; JOLLES, Zeitschr. f. anal. Chem. **36**; HOFFMANN, Zeitschr. f. anal. Chem. **40**; NEUMANN u. MAYER, Zeitschr. f. physiol. Chem. **37**.

scheidung von Wasser auf anderen Wegen — wie bei heftigen Diarrhöen, heftigem Erbrechen oder reichlicher Schweissabsonderung — vermindern dagegen die Harnabsonderung stark. Es kann also z. B. bei starker Sommerhitze die tägliche Harnmenge auf 500—400 ccm herabsinken, während man nach reichlichem Wassertrinken eine Harnausscheidung von 3000 ccm beobachtet hat. Die im Verlaufe von 24 Stunden entleerte Harnmenge muss also bedeutend schwanken können, gewöhnlich wird sie jedoch beim gesunden erwachsenen Manne durchschnittlich zu 1500 ccm und beim Weibe zu 1200 ccm berechnet. Das Minimum der Absonderung fällt in die Nacht, etwa zwischen 2—4 Uhr. Maxima fallen in die ersten Stunden nach dem Erwachen und in die Zeiträume von 1—2 Stunden nach den Mahlzeiten.

Die Menge des Harnes unter verschiedenen Umständen.

Die Menge der im Verlaufe von 24 Stunden abgesonderten festen Stoffe ist, selbst bei schwankender Harnmenge, ziemlich konstant und zwar um so mehr, je gleichmässiger die Lebensweise ist. Dagegen verhält sich selbstverständlich der Prozentgehalt des Harnes an festen Stoffen im allgemeinen umgekehrt wie die Harnmenge. Die Menge der festen Stoffe pro 24 Stunden wird gewöhnlich durchschnittlich zu 60 g berechnet. Die Menge derselben kann man mit annähernder Genauigkeit aus dem spez. Gewichte in der Weise berechnen, dass man die zweite und dritte Dezimalstelle der das spez. Gewicht bei 15° angebenden Zahl mit dem Häserschen Koeffizienten 2,33 multipliziert. Das Produkt gibt die Menge der festen Stoffe in 1000 ccm Harn an, und wenn die Menge des in 24 Stunden abgesonderten Harnes gemessen wird, lässt sich also die Menge der in demselben Zeitraume abgesonderten festen Stoffe leicht berechnen. Werden z. B. im Laufe von 24 Stunden 1050 ccm Harn von dem spez. Gewichte 1,021 abgesondert, so ist also die Menge der festen Stoffe: $21 \times 2{,}33 = 48{,}9$, p. m. $\frac{48{,}9 \times 1050}{1000} = 51{,}35$ g. Der Harn enthielt also in diesem Falle 48,9 p. m. feste Stoffe, und die Tagesmenge der letzteren war 51,35 g. Long[1]) hat in neueren Bestimmungen den Koeffizienten für das bei 25° genommene spez. Gewicht gleich 2,6 gefunden, was also dem Häserschen Koeffizienten bei 15° entspricht.

Die Tagesmenge der festen Harnbestandteile.

Berechnung der festen Stoffe aus dem spez. Gewichte.

Diejenigen Stoffe, welche unter physiologischen Verhältnissen auf die Dichte des Harnes besonders einwirken, sind das Kochsalz und der Harnstoff. Da das spez. Gewicht des ersteren 2,15, das des letzteren dagegen nur 1,32 beträgt, so ist es einleuchtend, dass, wenn das relative Mengenverhältnis dieser zwei Stoffe wesentliche Abweichungen von dem Normalen zeigt, die obige, auf dem spez. Gewichte gegründete Berechnung weniger genau werden muss. Dasselbe muss auch der Fall sein, wenn ein an normalen Bestandteilen ärmerer Harn reichlichere Mengen von fremden Stoffen, Eiweiss oder Zucker, enthält.

Fehlerquellen bei der obigen Berechnung.

Wie oben erwähnt, nimmt im allgemeinen der Prozentgehalt des Harnes an festen Stoffen mit einer grösseren abgesonderten Harnmenge ab, und bei

[1]) Biochem. Zentralbl. **1**, S. 515 u. 703.

einer reichlichen Harnabsonderung (einer Polyurie) hat deshalb auch in der Regel der abgesonderte Harn ein niedriges spez. Gewicht. Eine wichtige Ausnahme hiervon macht jedoch die Zuckerharnruhr (Diabetes mellitus), bei welcher in sehr reichlicher Menge ein Harn abgesondert wird, dessen spez. Gewicht, des hohen Zuckergehaltes wegen, sehr hoch sein kann. Bei Absonderung von nur wenig Harn (Oligurie), wie bei starkem Schwitzen, bei Diarrhöen und beim Fieber, ist das spez. Gewicht in der Regel sehr hoch, der Prozentgehalt an festen Stoffen gross und die Farbe dunkel. Zuweilen, wie z. B. in gewissen Fällen von Albuminurie, kann jedoch umgekehrt der Harn trotz der Oligurie ein niedriges spez. Gewicht haben, blass gefärbt und arm an festen Stoffen sein.

Menge und Konzentration des Harnes unter abnormen Verhältnissen.

Für gewisse Fälle ist es auch von Interesse, die Relation zwischen Kohlenstoff und Stickstoff oder den Quotienten $\frac{C}{N}$ zu kennen. Dieser Quotient kann zwischen 0,7—1 schwanken; er beträgt im allgemeinen als Mittel 0,87, ändert sich aber je nach der Natur der Nahrung und ist grösser nach kohlehydratreicher als nach fettreicher Nahrung (Pregl, Tangl, Langstein und Steinitz u. a.)[1]).

Kohlenstoff-, Stickstoff-Quotient.

Wegen der grossen Schwankungen, welche die Zusammensetzung des Harnes zeigen kann, ist es schwierig und von wenig Interesse, eine tabellarische Übersicht über die Zusammensetzung desselben zu liefern. Zu einigem Nutzen dürfte jedoch vielleicht die folgende tabellarische Zusammenstellung werden können, wobei jedoch nicht übersehen werden darf, dass die Zahlen nicht auf 1000 Teile Harn sich beziehen, sondern nur annähernd diejenigen Mengen der wichtigsten Hauptbestandteile angeben, welche im Laufe von 24 Stunden bei einer durchschnittlichen Harnmenge von 1500 ccm abgesondert werden. Diese Zahlen gelten übrigens nur bei einer Nahrung, welche den von Voit herrührenden Standardzahlen, 118 g Eiweiss, 56 g Fett und 500 g Kohlehydrate pro Tag und mittleres Körpergewicht, einigermassen entspricht.

Tagesmenge der festen Stoffe = 60 g.

Organische Bestandteile = 35 g.		Anorganische Bestandteile = 25 g.	
Harnstoff	30,0 g	Chlornatrium (NaCl)	15,0 g
Harnsäure	0,7 „	Schwefelsäure (H_2SO_4)	2,5 „
Kreatinin	1,5 „	Phosphorsäure (P_2O_5)	2,5 „
Hippursäure	0,7 „	Kali (K_2O)	3,3 „
Übrige organische Stoffe	2,1 „	Ammoniak (NH_3)	0,7 „
		Magnesia (MgO) } Kalk (CaO) }	0,8 „
		Übrige anorgan. Stoffe	0,2 „

Tagesmenge der verschiedenen Harnbestandteile.

Der Gehalt des Harnes an festen Stoffen ist durchschnittlich 40 p. m. Die Menge des Harnstoffes ist etwa 20 und die des Kochsalzes etwa 10 p. m.

In noch höherem Grade als bei der Analyse anderer tierischen Flüssigkeiten sind die physikalisch-chemischen Methoden in der Harnanalyse zur An-

[1]) Pregl, Pflügers Arch. **75**, wo man auch die älteren Arbeiten findet; Tangl, Arch. f. (Anat. u.) Physiol. 1899, Suppl. Langstein und Steinitz, Zentralbl. f. Physiol. **19**.

wendung gekommen. Namentlich hat man in sehr grosser Menge kryoskopische Bestimmungen, in geringerer Zahl auch Bestimmungen der Leitfähigkeit ausgeführt. Man hat ferner nach konstanten Beziehungen zwischen den nach physikalisch-chemischen und den nach analytischen Methoden gefundenen Grössen, wie z. B. zwischen Gefrierpunktserniedrigung und spez. Gewicht oder Kochsalzgehalt u. a. gesucht, oder man hat auf Grundlage der nach verschiedenen Methoden erhaltenen Werte bestimmte Gesetzmässigkeiten in der Zusammensetzung des Harnes überhaupt zu finden sich bemüht, um daraus Aufklärung über den Mechanismus der Harnabsonderung oder diagnostische Anhaltspunkte zu gewinnen. Die erhaltenen Werte sind aber, wie zu erwarten war, so ausserordentlich stark schwankend und von so vielen, schwer kontrollierbaren Verhältnissen abhängig, dass aus ihnen bestimmte Schlüsse nur mit grosser Vorsicht zu ziehen sind. Über den Wert und die Brauchbarkeit der verschiedenen Konstanten und Relationen, welche man den theoretischen Erwägungen zugrunde legt, sind auch leider die Ansichten noch etwas divergierend.

Physikalisch-chemische Analyse.

V. Zufällige Harnbestandteile.

Das Auftreten zufälliger, von Arzneimitteln oder von in den Körper eingeführten fremden Stoffen herrührender Harnbestandteile kann aus praktischen Rücksichten von Bedeutung werden, weil derartige Bestandteile einerseits bei gewissen Harnuntersuchungen störend wirken und andererseits ein gutes Mittel zur Entscheidung, ob gewisse Stoffe eingenommen worden sind oder nicht, abgeben können. Von diesem Gesichtspunkte aus sollen auch einige solche Stoffe in einem folgenden Abschnitte (über die pathologischen Harnbestandteile) besprochen werden. Von einem besonders grossen, physiologisch-chemischen Interesse ist jedoch das Auftreten zufälliger oder fremder Stoffe im Harne in den Fällen, in welchen sie die Art der chemischen Umsetzungen gewisser Substanzen innerhalb des Körpers zu beleuchten geeignet sind. Da die anorganischen Stoffe, welche zum grossen Teil den Körper unverändert verlassen [1]), von diesem Gesichtspunkte aus von geringerem Interesse sind, muss die Hauptaufgabe hier die sein, die Umsetzungen gewisser, in den Tierkörper eingeführten organischen Substanzen zu besprechen, insoferne als diese Umsetzungen durch Untersuchung des Harnes der Forschung zugänglich gewesen sind.

Zufällige Harnbestandteile.

Die der **Fettreihe** angehörenden Stoffe fallen meistens, wenn auch mehrere Ausnahmen von der Regel vorkommen, einer zu den Endprodukten des Stoffwechsels führenden Verbrennung anheim, wobei jedoch oft ein kleinerer oder grösserer Teil des fraglichen Stoffes der Oxydation sich entzieht und in dem Harne unverändert erscheint. In dieser Weise verhält sich unter anderem ein Teil der dieser Reihe angehörenden Säuren, welche sonst im allgemeinen zu

[1]) Bezüglich des Verhaltens einiger solchen Stoffe vergl. man: Heffter, Die Ausscheidung körperfremder Substanzen im Harn, Ergebn. d. Physiol. 2, Abt. 1.

Wasser und Karbonaten verbrannt werden und den Harn neutral oder alkalisch machen können. Die an Kohlenstoff ärmeren flüchtigen Fettsäuren werden weniger leicht als die kohlenstoffreicheren verbrannt, und sie gehen auch in etwas grösserer Menge — dies gilt besonders von der Ameisensäure und der Essigsäure — unverändert in den Harn über (Schotten, Gréhant und Quinquaud)[1]). Über das Verhalten der Oxalsäure gehen die Angaben aus- einander. Bei Vögeln wird sie nach Gaglio und Giunti nicht oxydiert. Bei Säugetieren wird sie nach Giunti grösstenteils oxydiert, während sie nach Gaglio und Pohl bei ihnen unzerstörbar ist. Beim Menschen wird sie nach Marfori und Giunti zum grössten Teil oxydiert. Neuere Untersuchungen von Salkowski, Pierallini, Stradomsky, Klemperer und Tritschler sowie besonders von Hildebrandt und von Dakin[2]) ausgeführte Versuche mit subkutan eingeführtem Oxalat sprechen ebenfalls dafür, dass die Oxalsäure — in mässigen Mengen eingeführt — zu grossem Teil im Tierkörper oxydiert wird. Die Weinsäuren verhalten sich nach Brion[3]) verschieden, indem nämlich beim Hunde die Linksweinsäure zum allergrössten Teile, die Rechtsweinsäure dagegen nur zu etwas mehr als 70 p. c. verbrannt wurde. In noch geringerem Grade wurde die Traubensäure im Tierkörper oxydiert. Bernsteinsäure und Äpfelsäure sind nach Pohl[4]) völlig verbrennbar. Beispiele von dem verschiedenen Verhalten stereoisomerer Substanzen im Tierkörper sind schon in dem vorigen (Kap. 4 S. 195) geliefert worden.

Verhalten der organ. Säuren.

Die Säureamide scheinen im Körper nicht umgesetzt zu werden (Schultzen und Nencki)[5]). Die Aminosäuren können zwar, in grösseren Mengen in den Tierkörper eingeführt, zum Teil unverändert ausgeschieden werden; aber sonst werden sie, wie oben von dem Leuzin, dem Glykokoll und der Asparaginsäure gesagt worden ist, im Körper zersetzt, und sie können dabei eine vermehrte Harnstoffausscheidung hervorrufen. Dass bei dem Umsatze der Aminosäuren eine Desamidierung stattfindet, indem z. B. Alanin Milchsäure und Diaminoproprionsäure Glyzerinsäure liefert, ist schon in dem Vorigen (Kap. 8) erwähnt worden. Die Aminosäuren liefern übrigens ein lehrreiches Beispiel von dem ungleichen Verhalten stereoisomerer Substanzen im Tierkörper, indem nämlich die razemischen Säuren derart zerlegt und umgesetzt werden, dass die körperfremden Komponenten schwerer und weniger vollständig, die im Körpereiweiss vorkommenden dagegen leichter und vollständiger verbrannt werden. Wie die

Verhalten der Aminosäuren.

[1]) Schotten, Zeitschr. f. physiol. Chem. **7**; Gréhant u. Quinquaud, Compt. Rend. **104**.

[2]) Gaglio, Arch. f. exp. Path. u. Pharm. **22**; Giunti, Chem. Zentralbl. 1897, **2**; Marfori, Malys Jahresb. **20** u. **27**; Pohl, Arch. f. exp. Path. u. Pharm. **37**; Salkowski, Berlin. klin. Wochenschr. 1900; Pierallini, Virchows Arch. **160**; Stradomsky ebenda **163**; Klemperer u. Tritschler, Zeitschr. f. klin. Med. **44**; Hildebrandt, Zeitschr. f. physiol. Chem. **35**, S. 141; Dakin, Journ. of biol. Chem. **3**, S. 78.

[3]) Zeitschr. f. physiol. Chem. **25**.

[4]) Pohl, Arch. f. exp. Path. u. Pharm. **37**, wo man auch Angaben über die intermediären Produkte bei dem oxydativen Abbau der Fettkörper findet.

[5]) Zeitschr. f. Biol. 8.

Polypeptide.

Aminosäuren werden auch, wie namentlich ABDERHALDEN[1]) und seine Mitarbeiter gezeigt haben, in den Körper eingeführte Polypeptide unter Harnstoffbildung abgebaut, wobei allem Anscheine nach erst eine Zerlegung in die einfachsten Bausteine, die Aminosäuren, stattfinden dürfte.

Oxydation von Aminosäuren.

Den Modus des Aminosäurenabbaues im Tierkörper kennt man nicht genau. DAKIN hat gezeigt, dass bei der Oxydation der Aminosäuren mit Hydroperoxid ausserhalb des Körpers unter gewissen Bedingungen die Reaktion derartig verläuft, dass Ammoniak, Kohlendioxyd und ein Aldehyd entstehen, welch letzterer dann unter Bildung der entsprechenden Säure und anderer Produkte weiter oxydiert wird. So liefert z. B. das Leuzin in erster Linie Isovaleraldehyd, aus dem weiter Isovaleriansäure, $(CH_3)_2 . CH . CH_2 . COOH$, und aus ihr, nach DAKIN wahrscheinlich mit β-oxyisovaleriansäure, $(CH_3)_2 . C(OH) . CH_2 . COOH$, als Zwischenstufe (vergl. jedoch unten die Azetonkörper) Azeton hervorgeht. In einer Reihe von Arbeiten hat DAKIN[2]) ferner die Aufmerksamkeit auf die Übereinstimmung gelenkt, welche zwischen diesen künstlichen Oxydationen und mehreren bekannten Umsetzungen im Tierkörper besteht und welche zugunsten eines ähnlichen Aminosäurenabbaues im lebenden Organismus spricht. Nach O. NEUBAUER[3]) soll der Abbau der Aminosäuren dagegen in der Weise geschehen, dass nicht, wie man allgemein angenommen hat, erst die entsprechende Oxysäure, sondern durch oxydative Desamidierung die entsprechende Ketosäure, $R . CO . COOH$, gebildet wird. Die letztere soll dann unter CO_2-Abspaltung durch Oxydation in die Fettsäure der nächst niederen Reihe übergehen.

Substituierte Aminosäuren.

Durch Substitution von einem Wasserstoffatom in der NH_2-Gruppe der normalen α-Aminosäuren durch einen Alkylrest (Metyl) wird die Verbrennung der Säure für die Glieder C_2 bis C_4 erheblich erschwert und für die Glieder C_5 und C_6 fast aufgehoben (FRIEDMANN). Ein Beispiel dieser Art ist das Sarkosin (Methylglykokoll) $(CH_3)NH . CH_2 . COOH$, welches als schwerverbrennlich zum grossen Teil unverändert in den Harn übergeht, zum kleinen Teil aber auch vielleicht in die entsprechende Uraminosäure, die Methylhydantoinsäure, $NH_2 . CO . N(CH_3) . CH_2 . COOH$, übergehen dürfte (SCHULTZEN)[4]). Substitution beider Wasserstoffatome der Aminogruppe durch Methylreste scheint den Abbau der Aminosäuren nicht weiter zu erschweren (FRIEDMANN). Die α-Aminosäuren mit verzweigter Kohlenstoffkette verhalten sich in dem Körper anders als die n-Aminosäuren, und Beispiele hierfür liefert die unten zu besprechende Bildung von β-Oxybuttersäure und Azetessigsäure. Für den Modus ihres Abbaues können jedoch noch keine allgemein gültigen Regeln aufgestellt werden (FRIEDMANN)[5]).

Verhalten der Nitrile.

Die Nitrile mit Einschluss der Blausäure gehen nach LANG in Rhodanverbindungen über, und dieses Rhodan stammt, wie es scheint, von dem leicht abspaltbaren, nicht oxydierten Schwefel der Eiweisskörper her. Dieser Schwefel kann nämlich nach der Beobachtung von PASCHELES bei alkalischer Reaktion und Körpertemperatur leicht das Zyanalkali in Rhodanalkali überführen. Das eingeführte Rhodanalkali wird nach POLLAK[6]) fast quantitativ mit dem Harne ausgeschieden.

---

[1]) Zeitschr. f. physiol. Chem. **39**, **46**, **47**, **48**, **52**, **55**, **57**.

[2]) Die vielen Aufsätze von DAKIN findet man im Journ. of biol. Chem. **1**, **2**, **3**, **4**.

[3]) Zit. nach physiol. Zentralbl. **23**, S. 76.

[4]) Ber. d. d. chem. Gesellsch. **5**. Vergl. hierüber aber auch BAUMANN u. v. MERING ebenda **8**, S. 584 und E. SALKOWSKI, Zeitschr. f. physiol. Chem. **4**, S. 107.

[5]) HOFMEISTERS Beiträge **11**.

[6]) LANG, Arch. f. exp. Pathol. u. Pharm. **34**; PASCHELES ebenda; POLLAK, HOFMEISTERS Beiträge **2**.

Durch Substitution mit Halogenen können sonst leicht oxydable Stoffe schwer oxydierbar werden. Während also die Aldehyde ebenso wie die primären und sekundären Alkohole der Fettreihe leicht und grösstenteils verbrannt werden, sind dagegen die halogensubstituierten Aldehyde und Alhohole schwer oxydabel. Die halogensubstituierten Methane (Chloroform, Jodoform und Bromoform) werden jedoch wenigstens zum Teil verbrannt, und es gehen die entsprechenden Alkaliverbindungen der Halogene in den Harn über[1]). Halogen substituierte Stoffe.

Durch Bindung an Schwefelsäure können die sonst leicht oxydablen Alkohole gegen die Verbrennung geschützt werden, und dementsprechend wird auch das Alkalisalz der Äthylschwefelsäure im Körper nicht verbrannt (Salkowski)[2]). Äthylschwefelsäure.

Die schwefelhaltigen organischen Verbindungen verhalten sich sonst etwas verschieden. Das Taurin zeigt allerdings bei verschiedenen Tieren ein etwas abweichendes Verhalten (Salkowski)[3]), geht aber beim Menschen wenigstens z. Teil in die entsprechende Uraminosäure, die Taurokarbaminsäure $NH_2 . CO . NH . C_2H_4 . SO_2OH$ über. Ein Teil des Taurins erscheint auch als solches im Harne. Beim Kaninchen erscheint, wenn das Taurin in den Magen eingeführt wird, fast aller Schwefel des eingeführten Taurins als Schwefelsäure und unterschweflige Säure im Harne wieder. Nach subkutaner Injektion kommt das Taurin dagegen zum grossen Teil unverändert im Harne wieder zum Vorschein. Von dem Zystin geht ebenfalls beim Hunde der grösste Teil des Schwefels als Sulfat (auch als Thiosulfat) in den Harn über (Blum, Abderhalden und Samuely)[4]). Taurin.

Nach W. Smith wird der Schwefel der Thiosäuren, wie der Thioglykolsäure, $CH_2(SH) . COOH$, zum Teil auch (nach Goldmann) der Aminothiomilchsäure (des Zysteins) und ebenso der Schwefel der Thioalkohole (des Äthylmerkaptans) zu Schwefelsäure oxydiert. Dagegen werden zu Schwefelsäure nicht oxydiert: Äthylsulfid, Sulfone und Sulfosäuren im allgemeinen (Salkowski, Smith)[5]), Eine Ausnahme macht die Oxäthylsulfonsäure, $HO . C_2H_4 . SO_2OH$, welche zum Teil zu Schwefelsäure oxydiert wird (Salkowski). Schwefelhaltige Verbindungen.

Paarung mit Glukuronsäure kommt nach den Untersuchungen von Sundvik und namentlich von O. Neubauer bei vielen sowohl substituierten wie nicht substituierten Alkoholen, Aldehyden und Ketonen vor. Es geht also das Chloralhydrat, $C_2Cl_3OH + H_2O$, nachdem es zuerst durch eine Reduktion

[1]) Vergl. Harnack u. Gründler, Berl. klin. Wochenschr. 1883; Zeller, Zeitschr. f. physiol. Chem. **8**; Kast ebenda **11**; Binz, Arch. f. exp. Path. u. Pharm. **28**; Zeehuisen, Malys Jahresb. **23**.

[2]) Pflügers Arch. **4**.

[3]) Ber. d. d. chem. Gesellsch. **6**, und Virchows Arch. **58**.

[4]) Blum, Hofmeisters Beiträge **5**; Abderhalden u. Samuely, Zeitschr. f. physiol. Chem. **46**.

[5]) Smith, Pflügers Arch. **53**, **55**, **57** und Zeitschr. f. physiol. Chem. **17**; Salkowski, Virchows Arch. **66** u. Pflügers Arch. **39**; Goldmann, Zeitschr. f. physiol. Chem. **9**; ferner Baumann u. Kast ebenda **14**.

in Trichloräthylalkohol übergeführt worden ist, in eine linksdrehende, reduzierende Säure, die Urochloralsäure oder Trichloräthylglukuronsäure, $C_2Cl_3H_2 \cdot C_6H_9O_7$, über (Musculus und v. Mering). Unter den von Neubauer[1]) (an Kaninchen und Hunden) untersuchten primären Alkoholen gab der Methylalkohol keine gepaarte Glukuronsäure und der Äthylalkohol nur eine geringe Menge solcher. Relativ grosse Mengen lieferten Isobutylalkohol und aktiver Amylalkohol. Sekundäre Alkohole wurden ebenfalls und zwar in grösserem Umfange als die primären, namentlich in reichlicherer Menge bei Kaninchen, mit Glukuronsäure gepaart. Die Ketone unterliegen im Organismus teilweise einer Reduktion zu sekundären Alkoholen und werden dann zum Teil mit Glukuronsäure gepaart ausgeschieden. Auch für das Azeton gelang dieser Nachweis beim Kaninchen, nicht aber beim Hunde.

Paarung mit Glukuronsäure.

Die **homo-** und **heterozyklischen Verbindungen** gehen, soweit die bisherigen Erfahrungen reichen — in der Regel nach vorausgegangener teilweiser Oxydation oder nach einer Synthese mit anderen Stoffen — als sog. aromatische Verbindungen in den Harn über. Dass der Benzolkern selbst im Körper zerstörbar ist, dürfte wenigstens für gewisse Fälle nicht zu bezweifeln sein.

Aromatische Verbindungen.

Dass das Benzol ausserhalb des Organismus zu Kohlensäure, Oxalsäure und flüchtigen Fettsäuren oxydiert werden kann, ist lange bekannt, und ebenso wie hierbei zuerst eine Sprengung des Benzolringes stattfindet, so muss auch, wie man annimmt, wenn eine Verbrennung der aromatischen Substanzen im Tierkörper zustande kommen soll, dabei zuerst sine Sprengung des Benzolringes unter Bildung von Fettkörpern stattfinden. Geschieht dies nicht, so wird der Benzolkern als eine aromatische Verbindung der einen oder anderen Art mit dem Harne eliminiert. Wie der schwer verbrennliche Benzolkern eine der Fettreihe angehörende, mit ihm gepaarte Substanz vor dem Zerfalle schützen kann, was z. B. mit dem Glykokoll der Hippursäure der Fall ist, so scheint auch der aromatische Kern selbst durch Synthese mit anderen Stoffen vor dem Zerfalle im Organismus geschüzt werden zu können. Ein Beispiel dieser Art liefern die aromatischen Ätherschwefelsäuren.

Verhalten des Benzolkernes.

Die Schwierigkeit zu entscheiden, inwieweit der Benzolkern selbst im Körper zerstört wird, liegt darin, dass man nicht alle die verschiedenen aromatischen Umwandlungsprodukte kennt, welche aus irgend einer in den Körper eingeführten aromatischen Substanz entstehen können und welche man dementsprechend in dem Harne zu suchen hat. Aus demselben Grunde ist es auch nicht möglich, durch genaue quantitative Bestimmungen zu ermitteln, ob eine eingenommene und resorbierte aromatische Substanz in dem Harne vollständig wieder erscheint oder nicht. Gewisse Beobachtungen haben indessen gezeigt, dass der Benzolkern, wie oben angedeutet wurde, wenigstens in gewissen Fällen im

Verhalten des Benzolkernes.

[1]) Sundvik, Malys Jahresb. **16**; Musculus u. v. Mering, Ber. d. d. Chem. Gesellsch. **8**; ferner v. Mering ebenda **15** und Zeitschr. f. physiol. Chem. **6**; Külz, Pflügers Arch. **28** u. **33**; O. Neubauer, Arch. f. exp. Path. u. Pharm. **46**.

Körper zerstörbar ist. Es haben also SCHOTTEN, BAUMANN u. a. gefunden, dass gewisse Aminosäuren, wie Phenylaminopropionsäure, Aminozimmtsäure und das Tyrosin, in den Körper eingeführt, keine Vermehrung der Menge der bekannten aromatischen Substanzen im Harne herbeiführen, was eine Zerstörung dieser Aminosäuren im Tierkörper wahrscheinlich macht. In ähnlicher Weise verhalten sich nach F. KNOOP[1]) auch die Phenyl-α-Milchsäure und die Phenyl-α-Ketopropionsäure (Phenylbrenztraubensäure). Auch die Phthalsäure wird nach JUVALTA und PORCHER im Tierkörper verbrannt. Der letztgenannte fand, dass die drei Phthalsäuren verschieden sich verhalten, indem die o-Säure fast vollständig vom Hunde verbrannt wird, während von den m- und p-Säuren etwa 75 p. c. unverbrannt ausgeschieden werden. Dies stimmt mit der von R. COHN[2]) gefundenen Regel, dass unter den Benzolbiderivaten die Orthoverbindungen leichter zerstörbar als die entsprechenden Meta- und Paraverbindungen sind; aber leider ist die Richtigkeit der Angaben von JUVALTA und PORCHER von PRIBRAM und POHL[3]) geleugnet worden.

Verbrennung des Benzolkernes.

Eine Oxydation aromatischer Verbindungen findet oft in einer Seitenkette statt, kann jedoch auch in dem Kerne selbst geschehen. So wird z. B. das Benzol erst zu Oxybenzol (SCHULTZEN und NAUNYN) und dieses dann weiter zum Teil zu Dioxybenzolen oxydiert (BAUMANN und PREUSSE). Das Naphthalin geht in Oxynaphthalin und wahrscheinlich zum Teil auch in Dioxynaphthalin über (LESNIK und M. NENCKI). Auch die Kohlenwasserstoffe mit einer Amino- oder Iminogruppe können durch Substitution von Wasserstoff durch Hydroxyl oxydiert werden, namentlich wenn die Entstehung eines Derivates mit Parastellung möglich ist (KLINGENBERG). So geht beispielsweise das Anilin, $C_6H_5NH_2$, in Paramidophenol über, welches dann als Ätherschwefelsäure, $H_2N \cdot C_6H_4 \cdot O \cdot SO_2OH$, in den Harn übergeht (F. MÜLLER). Das Azetanilid geht zum Teil in Azetylparamidofenol (JAFFÉ und HILBERT, K. MÖRNER) und das Karbazol in Oxykarbazol über (KLINGENBERG)[4]).

Oxydation in dem Benzolkerne.

Eine Oxydation der Seitenkette kann in der Weise geschehen, dass Wasserstoffatome durch Hydroxyl ersetzt werden, es kann aber auch eine Oxy-

[1]) SCHOTTEN, Zeitschr. f. physiol. Chem. **7** u. **8**; BAUMANN ebenda **10**, S. 130. Bezüglich des Verhaltens des Tyrosins vergl. man besonders BLENDERMANN ebenda **6**; SCHOTTEN ebenda **7**; BAAS ebenda **11**, und R. COHN ebenda **14**; F. KNOOP, Der Abbau aromatischer Fettsäuren im Tierkörper, Habilit.-Schrift, Freiburg 1904.

[2]) Zeitschr. f. physiol. Chem. **17**.

[3]) JUVALTA, Zeitschr. f. physiol. Chem. **13**; E. PRIBRAM, Arch. f. exp. Path. u. Pharm. **51**; PORCHER, Bioch. Zeitschr. **14**; POHL ebenda **16**.

[4]) SCHULTZEN u. NAUNYN, Arch. f. (Anat. u.) Physiol. 1867; BAUMANN u. PREUSSE, Zeitschr. f. physiol. Chem. **3**, S. 156. Vergl. auch NENCKI u. GIACOSA ebenda **4**; LESNIK u. NENCKI, Arch. f. exp. Path. u. Pharm. **24**; F. MÜLLER, Deutsch. med. Wochenschr. 1887; JAFFÉ u. HILBERT, Zeitschr. f. physiol. Chem. **12**; MÖRNER ebenda **13**; KLINGENBERG, Studien über die Oxydation aromatischer Substanzen etc., Inaug.-Dissert., Rostock 1891. Über das Formanilid, welches im wesentlichen wie das Azetanilid sich verhält, vergl. man KLEINE, Zeitschr. f. physiol. Chem. **22**.

dation der Seitenkette unter Bildung von Karboxyl stattfinden, und es werden in dieser Weise beispielsweise Toluol, $C_6H_5 . CH_3$ (Schultzen und Naunyn), Äthylbenzol, $C_6H_5 . C_2H_5$, und Propylbenzol $C_6H_5 . C_3H_7$ (Nencki und Giacosa)[1]), wie auch viele andere Stoffe zu Benzoesäure oxydiert. In derselben Weise werden Zymol zu Kuminsäure, Xylol zu Toluylsäure, Methylpyridin zu Pyridinkarbonsäure oxydiert usw. Hat die Seitenkette mehrere Glieder, so können die Verhältnisse etwas verschieden sich gestalten. Die Phenylessigsäure, $C_6H_5 . CH_2 . COOH$, in welcher nur ein Kohlenstoffatom zwischen Benzolkern und Karboxyl eingeschaltet ist, wird nicht oxydiert, sondern nach der Paarung mit Glykokoll als Phenazetursäure ausgeschieden (Salkowski)[2]). Die Phenylaminoessigsäure, $C_6H_5 . CHNH_2 . COOH$, geht wenigstens zum Teil in Mandelsäure (Phenylglykolsäure), $C_6H_5 . CHOH . COOH$, über, welch letztere ihrerseits zum grössten Teil unverändert ausgeschieden wird (Schotten[3]), Knoop). Die Phenylpropionsäure, $C_6H_5 . CH_2 . CH_2 . COOH$, mit drei Kohlenstoffatomen in der Seitenkette, wird zu Benzoesäure oxydiert, und es hatten H. und E. Salkowski[4]) die Regel aufgestellt, dass die der Benzoesäure homologen Säuren zu Benzoesäure abgebaut werden, wenn die Seitenkette mehr als 2 Kohlenstoffatome enthält.

Oxydation in der Seitenkette.

Dass diese Regel indessen nicht stichhaltig ist, hat Knoop[5]) durch Versuche mit mehreren Säuren gezeigt. Er hat gefunden, dass die aromatischen Fettsäuren mit gerader Kohlenstoffkette, wie Phenylbuttersäure und Phenylkapronsäure, zu Phenylessigsäure, welche dann mit Glykokoll zu Phenazetursäure sich paart, abgebaut werden, während die Säuren mit ungerader Kohlenstoffseitenkette, wie Phenylpropion- und Phenylvaleriansäure, Benzoesäure liefern, die dann als Hippursäure ausgeschieden wird. Dieses Verhalten findet seine Erklärung, wenn, wie Knoop wahrscheinlich gemacht hat, bei dem Abbau solcher aromatischen Fettsäuren in erster Linie eine Oxydation in derjenigen Gruppe stattfindet, welche in β-Stellung zu der Karboxylgruppe steht. Gegen eine solche Annahme hat allerdings Friedmann Einwände erhoben, aber auf der anderen Seite hat Dakin[6]) Beobachtungen mitgeteilt, welche sehr zugunsten derselben sprechen. Dakin hat nämlich gefunden, dass in den Hundeorganismus eingeführte Phenylpropionsäure ausser als Hippursäure z. T. auch als Phenyl-β-Oxypropionsäure, $C_6H_5 . CH(OH) . CH_2 . COOH$, und Azetophenon, $C_6H_5 . CO . CH_3$, ausgeschieden wird, was ein Oxydation in β-Stellung voraussetzt. Da die zwei letztgenannten Stoffe im Körper in Benzoesäure übergehen können, findet Dakin es wahrscheinlich, dass der Abbau der Phenylpropionsäure wenigstens z. T. über Phenyl-β-oxypropionsäure und Azetophenon geschieht, und er

Abbau aromatischer Fettsäuren.

[1]) Zeitschr. f. physiol. Chem. **4**.
[2]) Zeitschr. f. physiol. Chem. **7** u. **9**.
[3]) Ebenda **8**.
[4]) Ebenda **7**.
[5]) Hofmeisters Beiträge **6**. u. Habilit.-Schrift, Freiburg 1904.
[6]) E. Friedmann, Hofmeisters Beiträge **11**; Dakin, Journ. of biol. Chem. **4**, S. 419.

findet es ferner kaum zweifelhaft, dass beim Abbau der gesättigten Fettsäuren das erste Stadium eine Oxydation des an einem Kohlenstoffatome in β-Stellung gebundenen Wasserstoffes ist. Die Knoopsche Regel gilt jedoch nicht für die in α-Stellung substituierten Propionsäuren, wie z. B. Phenylalanin, Phenyl-α-Milchsäure und Phenyl-α-Ketopropionsäure, welche wie das Tyrosin und die α-Aminozimmtsäure im Körper verbrannt werden. Die Regel von Schotten, derzufolge alle Säuren, welche in der Seitenkette drei Kohlenstoffatome enthalten, von denen das mittlere eine NH_2-Gruppe trägt, im Organismus nahezu völlig verbrennen, hat durch diese Ausnahmen eine Erweiterung erfahren.

Sind am Benzolkern mehrere Seitenketten vorhanden, so wird stets nur eine derselben zu Karboxyl oxydiert. Es werden also z. B. Xylol, $C_6H_4(CH_3)_2$, zu Toluylsäure $C_6H_4(CH_3).COOH$ (Schultzen und Naunyn), Mesitylen, $C_6H_3(CH_3)_3$, zu Mesitylensäure, $C_6H_3(CH_3)_2.COOH$ (L. Nencki), Zymol $(CH_3)_2CH.C_6H_4.CH_3$ zu Kuminsäure (M. Nencki und Ziegler[1]) und Vanillin, $OH.C_6H_3\begin{cases}OCH_3\\ \\ CHO\end{cases}$, zu Vanillinsäure (Y. Kotake)[2]), oxydiert. Substanzen mit mehreren Seitenketten.

Eine Reduktion kann ebenfalls vorkommen und Beispiele dieser Art liefern der von E. Meyer[3]) beobachtete Übergang von Nitrobenzol, $C_6H_5NO_2$, oder von Nitrophenol, $HO.C_6H_4.NO_2$, in Aminophenol, $HO.C_6H_4.NH_2$, und ferner das unten zu erwähnende Verhalten des m-Nitrobenzaldehydes im Tierkörper. Reduktion.

Synthesen aromatischer Substanzen mit anderen Atomgruppen kommen sehr oft vor. Hierher gehört in erster Linie die, wie man bisher allgemein angegeben hat, von Wöhler, nach Heffter[4]) dagegen richtiger von Keller und Ure entdeckte Paarung der Benzoesäure mit Glykokoll zu Hippursäure. Alle die zahlreichen aromatischen Substanzen, welche im Tierkörper in Benzoesäure sich umsetzen, werden also wenigstens zum Teil als Hippursäure ausgeschieden. Dieses Verhalten gilt jedoch nicht für alle Tierklassen. Nach den Beobachtungen von Jaffé[5]) geht nämlich die Benzoesäure bei Vögeln nicht in Hippursäure, sondern in eine andere stickstoffhaltige Säure, die Ornithursäure, $C_{19}H_{20}N_2O_4$, über. Als Spaltungsprodukt gibt diese Säure ausser Benzoesäure das schon oben S. 156 besprochene Ornithin. Einer Paarung mit Glykokoll zu entsprechenden Hippursäuren unterliegen wie die Benzoesäure nicht nur die Oxybenzoesäuren und mehrere substituierte Benzoesäuren, sondern Paarung mit Glykokoll.

[1]) L. Nencki, Arch. f. exp. Path. u. Pharm. **1**; Nencki u. Ziegler, Ber. d. d. chem. Gesellsch. **5**; vergl. auch O. Jacobsen ebenda **12**.

[2]) Zeitschr. f. physiol. Chem. **45**.

[3]) Ebenda **46**.

[4]) Die Ausscheidung körperfremder Substanzen im Harn. Ergebn. d. Physiol. **4**, S. 252.

[5]) Ber. d. d. chem. Gesellsch. **10** u. **11**.

auch die obengenannten Säuren, Toluyl-, Mesitylen- und Kuminsäure. Diese Säuren werden als bezw. Tolur-, Mesitylenur- und Kuminursäure ausgeschieden.

Hinsichtlich der Oxybenzoesäuren ist indessen zu bemerken, dass eine Paarung mit Glykokoll nur für die Salizylsäure und p-Oxybenzoesäure sicher bewiesen ist (Bertagnini u. a.), während sie für die m-Oxybenzoesäure von Baumann und Herter[1]) nur sehr wahrscheinlich gemacht wurde. Nach Baldoni[2]) geht übrigens beim Hunde, zum Unterschied von dem Menschen, die Salizylsäure nicht in Salizylursäure über, und er fand statt der letzteren zwei Säuren, von ihm als Ursalizylsäure $C_{15}H_{14}O_8$, und Uraminsalizylsäure, $C_{16}H_{16}NO_8$, bezeichnet. Die Oxybenzoesäuren werden auch zum Teil als gepaarte Schwefelsäuren ausgeschieden, was besonders von der m-Oxybenzoesäure gilt. Die drei Aminobenzoesäuren gingen in den Versuchen von Hildebrandt an Kaninchen wenigstens zum Teil unverändert in den Harn über. Wie Salkowski fand und R. Cohn[3]) später bestätigte, kann bei Kaninchen die m-Aminobenzoesäure zum Teil in Uraminobenzoesäure, $H_2N.CO.NH.C_6H_4.COOH$, übergehen. Zum Teil wird sie auch als Aminohippursäure ausgeschieden.

Oxy- und Aminobenzoesäuren.

Die halogensubstituierten Toluole verhalten sich nach Hildebrandts Untersuchungen bei verschiedenen Tieren etwas verschieden. Beim Hunde werden sie in die entsprechenden substituierten Hippursäuren übergeführt. Beim Kaninchen geht das o-Bromtoluol vollständig, das m- oder p-Bromtoluol dagegen nur teilweise in die Hippursäuren über; die drei Chlortoluole gehen beim Kaninchen in die entsprechenden Benzoesäuren über und werden als solche, nicht aber als Hippursäuren, ausgeschieden.

Halogensubstituierte Toluole.

Unter denjenigen Substanzen, welche einer Paarung mit Glokokoll unterliegen können, sind die substituierten Aldehyde von besonderem Interesse. Nach den von R. Cohn[4]) über diesen Gegenstand ausgeführten Untersuchungen geht beim Kaninchen der o-Nitrobenzaldehyd nur zu einem sehr geringfügigen Teil in Nitrobenzoesäure über und die Hauptmasse, ca. 90 p. c., wird im Körper zerstört. Der m-Nitrobenzaldehyd geht bei Hunden nach Sieber und Smirnow[5]) in m-Nitrohippursäure, nach Cohn in m-nitrohippursauren Harnstoff über. Beim Kaninchen ist das Verhalten nach Cohn dagegen ein ganz anderes. Es findet hier nicht nur eine Oxydation des Aldehydes zu Benzoesäure statt, sondern es wird auch die Nitrogruppe zu einer Aminogruppe reduziert und endlich lagert sich unter Austritt von Wasser Essigsäure an die Aminogruppe an, so dass als

Substituierte Aldehyde.

[1]) Zeitschr. f. physiol. Chem. **1**, wo auch die Arbeit von Bertagnini zitiert ist. Vergl. ferner Dautzenberg in Malys Jahresb. **11**, S. 231.

[2]) Arch. f. exp. Path. u. Pharm. 1908, Suppl.-Bd. (Schmiedeberg-Festschr.)

[3]) Salkowski, Zeitschr. f. physiol. Chem. **7**; Cohn ebenda **17**; Hildebrandt, Hofmeisters Beiträge **3**.

[4]) Zeitschr. f. physiol. Chem. **17**.

[5]) Monatsh. f. Chem. **8**.

Endprodukt m-Azetylaminobenzoesäure, $CH_3 . CO . NH . C_6H_4COOH$, entsteht. Der Vorgang ist also dem Verhalten des Furfurols analog, und die Reduktion findet nicht im Darme sondern in den Geweben statt. Der p-Nitrobenzaldehyd verhält sich beim Kaninchen zum Teil wie der m-Aldehyd und geht also zum Teil in p-Azetylaminobenzoesäure über. Ein anderer Teil setzt sich in p-Nitrobenzoesäure um, und der Harn enthält eine chemische Verbindung gleicher Teile dieser zwei Säuren. Bei Hunden gibt nach Sieber und Smirnow der p-Nitrobenzaldehyd nur p-nitrohippursauren Harnstoff. Die oben genannte, aus Methylpyridin (α-Pikolin) entstandene Pyridinkarbonsäure geht nach Paarung mit Glykokoll als α-Pyridinursäure in den Harn über[1]). Verhalten der Nitrobenzaldehyde.

Zu denjenigen Substanzen, welche eine Paarung mit Glykokoll eingehen, gehört auch das Furfurol, der Aldehyd der Pyroschleimsäure, welcher bei Hunden und Kaninchen, wie Jaffé und Cohn[2]) zeigten, im Körper erst zu Pyroschleimsäure oxydiert und dann nach Paarung mit Glykokoll als Pyromukursäure, $C_7H_7NO_4$, ausgeschieden wird. Bei Vögeln ist das Verhalten ein anderes, indem nämlich die Säure bei ihnen mit einer anderen Substanz, dem Ornithin, $C_5H_{12}N_2O_2$, welches eine Diaminovaleriansäure ist, zu Pyromuzinornithursäure sich paart. Furfurol, Paarung mit Glykokoll.

Das Furfurol geht indessen im Säugetierkörper auch in anderer Form eine Paarung mit Glykokoll ein. Es verbindet sich nämlich, wie Jaffé und Cohn fanden, zum Teil auch mit Essigsäure zu Furfurakrylsäure, $C_4H_3O . CH : CH . COOH$, die, mit Glykokoll gepaart, als Furfurakrylursäure in den Harn übergeht.

Wie das Tiophen, C_4H_4S, im Tierkörper sich verhält, ist noch nicht festgestellt worden. Von dem Methylthiophen (Thiotolen) $C_4H_3S . CH_3$ werden nach Levy sehr kleine Mengen zu Thiophensäure, $C_4H_3S . COOH$, oxydiert. Diese Säure wird, wie Jaffé und Levy[3]) gezeigt haben, mit Glykokoll gepaart (beim Kaninchen) als Thiophenursäure ausgeschieden. Thiophen.

Eine andere, sehr wichtige Synthese der aromatischen Substanzen ist diejenige der *Ätherschwefelsäuren*. Als solche werden, wie Baumann und Herter u. a. gezeigt haben, Phenole und überhaupt die hydroxylierten aromatischen Kohlenwasserstoffe und deren Derivate ausgeschieden[4]). Ätherschwefelsäuren.

Eine Paarung aromatischer Säuren mit Schwefelsäure kommt weniger oft vor. In dieser Form werden indessen die oben erwähnten zwei aromatischen Oxysäuren, die p-Oxyphenylessigsäure und p-Oxyphenylpropionsäure zum Teil ausgeschieden. Die Gentisinsäure (Hydrochinonkarbon- Oxysäuren.

[1]) Hinsichtlich der umfangreichen Literatur über Glykokollpaarungen kann auf den Aufsatz von O. Kühling, Über Stoffwechselprodukte aromatischer Körper, Inaug.-Diss., Berlin 1887, hingewiesen werden.

[2]) Ber. d. d. chem. Gesellsch. **20** u. **21**.

[3]) Levy, Über das Verhalten einiger Thiophenderivate etc. Inaug.-Diss. Königsberg 1889. Jaffé u. Levy, Ber. d. d. chem. Gesellsch. **21**.

[4]) Hinsichtlich der Literatur vergl. man O. Kühling l. c.

säure) vermehrt nach LIKHATSCHEFF[1]) ebenfalls die Menge der Ätherschwefelsäuren im Harne und dasselbe soll, älteren Angaben entgegen, nach ROST auch mit der Gallussäure (Trioxybenzoesäure) und der Gerbsäure der Fall sein[2]).

Während das Azetophenon (Phenylmethylketon) $C_6H_5 . CO . CH_3$, wie M. NENCKI gezeigt hat, zu Benzoesäure oxydiert und als Hippursäure ausgeschieden wird, gehen nach NENCKI und REKOWSKI[3]) aromatische Oxyketone mit Hydroxylgruppen, wie das Resazetophenon, $C_6H_3(\overset{1}{O}H)(\overset{3}{O}H)(CO . \overset{4}{C}H_3)$, das Paraoxypropiophenon $C_6H_4(\overset{1}{O}H)(CO . \overset{4}{C}H_2CH_3)$ und das Gallazetophenon, $C_6H_2(\overset{1}{O}H)(\overset{2}{O}H)(\overset{3}{O}H)(CO . \overset{4}{C}H_3)$ ohne vorherige Oxydation als entsprechende Ätherschwefelsäuren, zum Teil auch als gepaarte Glukuronsäuren in den Harn über. Das Euxanthon, welches ebenfalls ein aromatisches Oxyketon, 3-7-Oxyketodiphenylenoxyd, ist, geht in den Harn als die schon vorher erwähnte gepaarte Glukuronsäure, die Euxanthinsäure, über.

Aromatische Oxyketone.

Eine *Paarung* aromatischer Substanzen *mit Glukuronsäure*, welche letztere dadurch vor der Verbrennung geschützt wird, kommt übrigens recht oft vor. Die Phenole gehen, wie oben (S. 687) angegeben, z. Teil als gepaarte Glukuronsäuren in den Harn über. Dasselbe gilt von den Homologen der Phenole, von einigen substituierten Phenolen und von vielen aromatischen Substanzen, auch Kohlenwasserstoffen, nach vorausgegangener Oxydation oder Hydratation. So haben HILDEBRANDT und FROMM und CLEMENS[4]) gezeigt, dass zyklische Terpene und Kampfer durch Oxydation oder Hydratation, in gewissen Fällen durch beides, in Hydroxylderivate, wenn der fragliche Stoff nicht vorher hydroxyliert ist übergehen, und dass diese Hydroxylverbindungen als gepaarte Glukuronsäuren ausgeschieden werden. Gepaarte Glukuronsäuren sind also nach Einführung in den Organismus von verschiedenen Substanzen, auch Arzneimitteln, wie von Terpenen, Borneol, Menthol, Kampfer (die Kamphoglukuronsäure zuerst von SCHMIEDEBERG beobachtet) Naphtalin, Terpentinöl, Oxychinolinen, Antipyrin und vielen anderen Stoffen[5]), im Harne nachgewiesen worden. Das o-Nitrotoluol geht beim Hunde nach

Paarung mit Glukuronsäure.

---

[1]) Zeitschr. f. physiol. Chem. **21**.

[2]) Über das Verhalten der Gerbsäure und Gallusäure im Tierkörper vergl. man; C. MÖRNER, Zeitschr. f. physiol. Chem. **16**, wo man die ältere Literatur findet, ferner HARNACK ebenda **24** und ROST, Arch. f. exp. Path. u. Pharm. **38** und Sitz.-Ber. d. Gesellsch. zur Beförd. d. ges. Naturw. zu Marburg 1898.

[3]) Arch. des scienc. biol. de St. Pétersbourg **3** und Ber. d. d. chem. Gesellsch. **27**.

[4]) HILDEBRANDT, Arch. f. exp. Path. u. Pharm. **45**, **46** und Zeitschr. f. physiol. Chem. **36**; mit FROMM ebenda **33** und mit CLEMENS ebenda **37**; FROMM u. CLEMENS ebenda **34**.

[5]) Vergl. O. KÜHLING, wo man auch die ältere Literatur findet; E. KÜLZ, Zeitschr. f. Biol. **27**; die Arbeiten von HILDEBRANDT, FROMM u. CLEMENS, Fussnote 4; BRAHM, Zeitschr. f. physiol. Chem. **28**; FENYVESSY ebenda **30**; BONANNI, HOFMEISTERS Beiträge I., LAWROW, Ber. d. d. chem. Gesellsch. **33**.

Jaffé[1]) im o-Nitrobenzylalkohol und dann in eine gepaarte Glukuronsäure, die Uronitrotoluolsäure, über. Die aus dieser gepaarten Säure abgespaltene Glukuronsäure soll linksdrehend und also nicht mit der gewöhnlichen Glukuronsäure identisch, sondern isomer sein. Der Dimethylaminobenzaldehyd geht nach Jaffé beim Kaninchen zum Teil in Dimethylaminobenzoeglukuronsäure über. Dieselbe gepaarte Glukuronsäure entsteht nach Hildebrandt[2]) auch aus p-Dimethyltoluidin, welches zuvor in p-Dimethylaminobenzoesäure übergeführt wird. Indol und Skatol scheinen, wie oben erwähnt (S. 693), auch zum Teil als gepaarte Glukuronsäuren mit dem Harne ausgeschieden zu werden. Paarung mit Glukuronsäuren.

Eine Synthese, bei welcher schwefelhaltige Verbindungen, Merkaptursäuren, entstehen, die mit Glukuronsäure gepaart ausgeschieden werden, kommt nach Einführen von Chlor- oder Bromderivaten des Benzols in den Organismus des Hundes vor (Baumann und Preusse, Jaffé). So verbindet sich also z. B. das Chlorbenzol mit Zystein, zu Chlorphenylmerkaptursäure, $C_{11}H_{12}ClSNO_3$. Die wichtigen Untersuchungen von Friedmann[3]) haben ergeben, dass die den Merkaptursäuren zugrunde liegende Phenylthiomilchsäure der β-Reihe angehört, und hierdurch ist der direkte chemische Zusammenhang dieser Körper mit dem Eiweisszystein (α-Amino-β-thiomilchsäure) gegeben. Die Überführung des Zysteins in Bromphenylmerkaptursäure ist Friedmann ebenfalls gelungen. Merkaptursäuren.

Ein besonderes Verhalten zeigt das Pyridin, C_5H_5N, welches weder mit Glukuronsäure noch mit Schwefelsäure nach verausgegangener Oxydation sich verbindet. Es nimmt, wie von His gefunden und von Cohn später bestätigt wurde, beim Hunde eine Methylgruppe auf und bildet eine Ammoniumverbindung, Methylpyridylammoniumhydroxyd $HO \cdot CH_3 \cdot NC_5H_5$ während es beim Kaninchen nach Abderhalden, Brahm und Schittenhelm[4]) unverändert in den Harn übergeht. Pyridin.

Mehrere Alkaloide, wie Chinin, Morphin und Strychnin, können in den Harn übergehen. Nach Einnahme von Terpentinöl, Kopaivabalsam und Harzen können Harzsäuren in dem Harne auftreten. In den Harn gehen auch Farbstoffe verschiedener Art, wie der Krappfarbstoff, die Chrysophansäure nach Gebrauch von Rheum oder Senna, der Farbstoff der Heidelbeeren usw. über. Nach Einnahme von Rheum, Senna oder Santonin nimmt der Harn eine gelbe oder grünlich gelbe Farbe an, welche durch Alkalizusatz in eine schöne rote Farbe übergeht. Das Phenol kann, wie schon oben erwähnt, dem Harne eine dunkelbraune oder schwarzgrüne Farbe erteilen, welche grösstenteils von Zersetzungsprodukten des Hydrochinons, aber auch von Huminsubstanzen herrühren dürfte. Nach Naphthalin-Gebrauch wird der Harn ebenfalls dunkel gefärbt, und es können auch mehrere andere Arzneistoffe dem Harne eine besondere Färbung geben. So wird er z. B. von Antipyrin gelb bis blutrot. Nach Einnahme von Kopaivabalsam wird der Harn, wenn man ihn mit Salzsäure stark ansäuert, allmählich rosa- und purpurrot. Nach dem Ge- Fremde Farbstoffe im Harne.

[1]) Zeitschr. f. physiol. Chem. **2**.

[2]) Jaffé, Zeitschr. f. physiol. Chem. **43**; Hildebrandt, Hofmeisters Beiträge **7**.

[3]) Baumann u. Preusse, Zeitschr. f. physiol. Chem. **5**; Jaffé, Ber. d. d. chem. Gesellsch. **12**; Friedmann, Hofmeisters Beiträge **4**.

[4]) His, Arch. f. exp. Path. u. Pharm. **22**; Cohn, Zeitschr. f. physiol. Chem. **18**; Abderhalden und Mitarbeiter ebenda **59**.

brauche von Naphthalin oder Naphthol gibt er mit konzentrierter Schwefelsäure (1 ccm konzentrierte Säure und einige Tropfen Harn) eine schöne smaragdgrüne Farbe, welche wahrscheinlich von der Naphtholglukuronsäure herrührt. Riechende Stoffe gehen auch in den Harn über. Nach dem Genusse von Spargeln erhält der Harn einen ekelhaft widrigen Geruch, der nach M. Nencki[1]) wahrscheinlich von Methylmerkaptan herrührt. Nach Einnahme von Terpentinöl kann der Harn einen eigentümlichen, veilchenähnlichen Geruch annehmen.

VI. Pathologische Harnbestandteile.

Eiweiss. Das Auftreten geringer Spuren von Eiweiss im normalen Harne ist von vielen Forschern, wie Posner, Plósz, v. Noorden, Leube u. a. wiederholt beobachtet worden. Nach K. Mörner[2]) kommt Eiweiss regelmässig als normaler Harnbestandteil, und zwar in Mengen von 22—78 mg im Liter vor. Sehr gewöhnlich ist es, in dem Harne Spuren einer mit dem Muzin leicht zu verwechselnden, nukleoalbuminähnlichen Substanz zu finden, deren Natur weiter unten näher besprochen werden soll. In krankhaften Zuständen kommt Eiweiss im Harne in den verschiedensten Fällen vor, und diejenigen Eiweissstoffe, welche dabei besonders oft vorkommen, sind das Serumglobulin und das Serumalbumin. Zuweilen kommen auch Albumosen (oder Peptone) vor. Der Gehalt des Harnes an Eiweiss ist in den meisten Fällen kleiner als 5 p. m.; verhältnismässig selten ist er 10 p. m. und nur sehr selten beträgt er gegen 50 p. m. oder darüber. Fälle von sogar mehr als 80 p. m. Eiweiss sind jedoch bekannt.

Eiweiss.

Unter den vielen, zum Nachweis von Eiweiss im Harne vorgeschlagenen Reaktionen mögen folgende hier Erwähnung finden.

Die Kochprobe. Man filtriert den Harn und prüft dann die Reaktion desselben. Ein saurer Harn kann in der Regel ohne weiteres gekocht werden, und nur bei besonders stark saurer Reaktion ist es nötig, dieselbe erst mit Alkali ein wenig abzustumpfen. Einen alkalischen Harn macht man vor dem Erhitzen neutral oder nur äusserst schwach sauer. Ist der Harn arm an Salzen, so setzt man ihm vor dem Aufkochen $^1/_{10}$ Vol. gesättigter Kochsalzlösung zu. Darauf erhitzt man zum Sieden, und wenn dabei keine Fällung, Trübung oder Opaleszenz erscheint, so enthält der fragliche Harn kein koagulables Eiweiss, kann aber Albumosen oder Peptone enthalten. Entsteht dagegen beim Sieden ein Niederschlag, so kann dieser aus Eiweiss oder aus Erdphosphaten[3]) oder aus beiden bestehen. Um einerseits eine Verwechselung mit den Erdphosphaten zu verhindern und andererseits um eine bessere, mehr flockige Ausscheidung des Eiweisses zu erzielen, muss man nun der Harnprobe eine passende Menge Säure zusetzen. Verwendet man hierzu Essigsäure, so setzt man auf je 10 ccm Harn 1, 2—3 Tropfen einer 25prozentigen Säure zu und kocht nach Zusatz von jedem Tropfen wieder auf. Bei Anwendung von Salpetersäure muss man von einer 25prozentigen Säure, je nach dem Eiweissgehalte, 1—2 Tropfen auf je 1 ccm des siedend heissen Harnes zusetzen.

Die Kochprobe.

Bei Anwendung von Essigsäure kann, wenn der Gehalt an Eiweiss sehr gering ist, das letztere, besonders wenn der Harn ursprünglich alkalisch war,

[1]) Arch. f. exp. Path. u. Pharm. **28**.

[2]) Skand. Arch. f. Physiol. **6** (Literaturangaben).

[3]) Über die Ursache der Phosphatausscheidung beim Kochen des Harnes vergl. man H. Malfatti, Hofmeisters Beiträge 8.

bei Zusatz von der obigen Essigsäuremenge bisweilen in Lösung bleiben. Setzt man dagegen weniger Essigsäure zu, so läuft man Gefahr, dass ein in dem amphoter oder nur sehr schwach sauer reagierenden Harne entstandener, aus Kalziumphosphat bestehender Niederschlag nicht vollständig sich löst und zur Verwechselung mit einem Eiweissniederschlage Veranlassung geben kann. Verwendet man zu der Kochprobe Salpetersäure, so darf man nie übersehen, dass nach Zusatz von nur wenig Säure eine beim Sieden lösliche Verbindung zwischen ihr und dem Eiweisse entsteht, welche erst von überschüssiger Säure gefällt wird. Aus diesem Grunde muss die obige grössere Menge Salpetersäure zugesetzt werden, aber hierbei läuft man nun wiederum die Gefahr, dass kleine Eiweissmengen von der überschüssigen Säure gelöst werden können. Wenn man, was unbedingt notwendig ist, die Säure erst nach vorausgegangenem Aufkochen zusetzt, so ist die Gefahr zwar nicht sehr gross, allein sie ist jedoch vorhanden. Schon aus diesen Gründen ist also die Kochprobe, welche zwar in der Hand des Geübten sehr gute Dienste leistet, nie dem Arzte als alleinige Eiweissprobe zu empfehlen. Die Kochprobe.

Eine Verwechselung mit Muzin, wenn solches vielleicht im Harne vorkommt, würde bei der Kochprobe mit Essigsäure leicht dadurch zu vermeiden sein, dass man eine andere Probe bei Zimmertemperatur mit Essigsäure ansäuert, Es scheiden sich hierbei Muzin und muzinähnliche Nukleoalbuminsubstanzen aus. Entsteht bei Ausführung der Kochprobe mit Salpetersäure der Niederschlag erst beim Erkalten oder wird er dabei merkbar vermehrt, so deutet dies auf die Gegenwart von Albumose in dem Harne, entweder allein oder mit koagulablem Eiweiss gemengt. In diesem Falle ist eine weitere Untersuchung nötig (vergl. unten). In einem uratreichen Harne scheidet sich nach dem Erkalten ein aus Harnsäure bestehender Niederschlag aus. Dieser Niederschlag ist jedoch gefärbt, körnig-sandig und kaum mit einer Albumose- oder Eiweissfällung zu verwechseln. Die Kochprobe.

Die Hellersche Probe führt man in der Weise aus (vergl. S. 97), dass man in einem Reagenzglase die Salpetersäure sehr vorsichtig mit dem zu prüfenden Harn überschichtet, oder auch so, dass man erst den Harn in ein Reagenzglas eingiesst und dann die Säure durch einen sehr spitz ausgezogenen, bis zum Boden reichenden Trichter sehr langsam zufliessen lässt. Bei Gegenwart von Eiweiss tritt dabei eine weisse Scheibe oder, wie man gewöhnlich sagt, ein weisser Ring oder jedenfalls eine scharf begrenzte Trübung an der Berührungsstelle beider Flüssigkeiten auf. Bei der Ausführung dieser Probe erhält man regelmässig auch im normalen Harne einen von den Indigofarbstoffen herrührenden, roten oder rotvioletten durchsichtigen Ring, welcher mit dem weissen oder weisslichen Eiweissringe kaum verwechselt werden kann. In einem uratreichen Harne kann dagegen eine Verwechselung mit einem von ausgefällter Harnsäure herrührenden Ringe geschehen. Der Harnsäurering liegt jedoch nicht wie der Eiweissring immer an der Berührungsstelle beider Flüssigkeiten, sondern oft etwas höher. Aus diesem Grunde kann man auch in einem uratreichen und nicht zu viel Eiweiss enthaltenden Harne gleichzeitig zwei Ringe sehen. Die Verwechselung mit Harnsäure vermeidet man am einfachsten durch Verdünnung des Harnes, vor der Ausführung der Probe, mit 1—2 Vol. Wasser. Die Harnsäure bleibt nun in Lösung und die Empfindlichkeit der Hellerschen Eiweissprobe ist eine so grosse, dass nur bei Gegenwart von bedeutungslosen Eiweissspuren die Probe nach einer solchen Verdünnung negativ ausfällt. In einem an Harnstoff sehr reichen Harne kann auch eine ringförmige Ausscheidung von salpetersaurem Harnstoff auftreten. Dieser Ring besteht jedoch aus glitzernden Die Hellersche Probe.

Kriställchen und er tritt in dem vorher mit Wasser verdünnten Harne nicht auf. Eine Verwechselung mit Harzsäuren, welche bei dieser Probe ebenfalls einen weisslichen Ring geben, ist leicht zu vermeiden, denn die Harzsäuren sind in Äther löslich. Man rührt um, fügt Äther hinzu und schüttelt in einem Probierröhrchen leise um. Bestand die Trübung aus Harzsäuren, so klärt sich der Harn allmählich und der Äther hinterlässt beim Verdunsten einen aus Harzsäuren bestehenden, klebrigen Rückstand. Eine Flüssigkeit, welche echtes Muzin enthält, gibt bei der HELLERschen Probe keine Fällung, sondern einen mehr oder weniger stark opalisierenden Ring, welcher beim Umrühren verschwindet. Die Flüssigkeit enthält nach dem Umrühren keine Fällung, sondern ist höchstens opalisierend. Erhält man bei der HELLERschen Probe in dem unverdünnten Harne erst nach einiger Zeit eine schwache, nicht ganz typische Reaktion, während der mit Wasser verdünnte Harn fast sogleich eine deutliche Reaktion gibt, so deutet dies auf die Gegenwart der früher als Muzin oder Nukleoalbumin bezeichneten Substanz hin. In diesem Falle verfährt man wie unten behufs des Nachweises von Nukleoalbumin angegeben wird.

Die Hellersche Probe.

Erinnert man sich der nun besprochenen möglichen Verwechselungen und der Art und Weise, wie sie vermieden werden können, so wird die leicht ausführbare HELLERsche Probe sehr zuverlässig und hinreichend empfindlich. Mit ihr können nämlich noch 0,002 p. c. Eiweiss ohne Schwierigkeit nachgewiesen werden. Indessen sollte man nie mit dieser Probe allein sich begnügen, sondern immer mindestens noch eine andere, wie z. B. die Kochprobe, ausführen. Bei der Ausführung der HELLERschen Probe werden auch die (primären) Albumosen gefällt.

Die Reaktion mit Metaphosphorsäure (vergl. S. 97) ist sehr bequem und leicht auszuführen. Sie ist aber nicht ganz so empfindlich und zuverlässig wie die HELLERsche Probe. Von dem Reagenze werden auch Albumosen gefällt.

Metaphosphorsäureprobe.

Die Reaktion mit Essigsäure und Ferrozyankalium. Man versetzt den Harn mit Essigsäure bis zu etwa 2 p. c. und setzt dann tropfenweise eine Ferrozyankaliumlösung (1 : 20) mit Vermeidung eines Überschusses zu. Diese Probe ist sehr gut und in der Hand des geübten Chemikers sogar empfindlicher als die HELLERsche. Bei Gegenwart von sehr kleinen Eiweissmengen erfordert sie jedoch mehr Übung und Geschicklichkeit als diese, weil das relative Mengenverhältnis des Reagenzes, des Eiweisses und der Essigsäure auf das Resultat einwirkt. Auch der Salzgehalt des Harnes scheint nicht ohne Einfluss zu sein. Das Reagenz fällt auch die Albumosen.

Die Probe mit Essigsäure und Ferrozyankalium.

Reaktion von SPIEGLER. Als besonders empfindliches Reagenz auf Eiweiss im Harne empfiehlt SPIEGLER eine Lösung von 8 Teilen Quecksilberchlorid, 4 Teilen Weinsäure, 20 Teilen Glyzerin und 200 Teilen Wasser. Man füllt ein Probierröhrchen bis zur Hälfte mit dem Reagenze und lässt den Harn aus einer Pipette Tropfen für Tropfen längs der Wand des Röhrchens herabfliessen. Bei Gegenwart von Eiweiss tritt an der Berührungsstelle beider Flüssigkeiten ein weisser Ring auf. Die Empfindlichkeitsgrenze soll bei 1 : 350000 liegen. Dieses Reagenz versagt indessen nach JOLLES[1]) in sehr chlorarmen Harnen und aus dem Grunde hat er das Reagenz derart verändert, dass es aus 10 g Sublimat, 20 g Bernsteinsäure, 10 g NaCl und 500 g Wasser besteht.

Reaktion von Spiegler.

Die Reaktion mit Sulfosalizylsäure. Man setzt dem Harne entweder eine 20-prozentige, wässerige Lösung oder auch einige Kristalle der Säure zu. Das Reagenz soll weder die Harnsäure noch die Harzsäuren fällen (Reaktion von ROCH)[2]).

Reaktion von Roch.

---

[1]) SPIEGLER, Wien. klin. Wochenschr. 1892 und Zentralbl. f. klin. Med. 1893; JOLLES, Zeitschr. f. physiol. Chem. **21**.

[2]) Pharmazeut. Zentralhalle 1889 und Zeitschr. f. anal. Chem. **29**.

Da jeder normale Harn Spuren von Eiweiss enthält, ist es offenbar, dass Reagenzien von sehr grosser Empfindlichkeit nur mit Vorsicht gebraucht werden können. Für gewöhnliche Fälle dürfte auch die HELLERsche Probe genügend empfindlich sein. Wenn man nämlich mit dieser Probe innerhalb $2^1/_2$—3 Minuten keine Reaktion erhält, so enthält der untersuchte Harn jedenfalls weniger als 0,003 p. c. Eiweiss und ist also in gewöhnlichem Sinne als eiweissfrei zu betrachten. Eiweissnachweis.

Die Anwendung der Fällungsreagenzien setzt voraus, dass der zu untersuchende Harn, besonders bei Gegenwart von nur sehr wenig Eiweiss, ganz klar ist. Man muss also den Harn zuerst filtrieren. Dies gelingt nicht ohne weiteres mit bakterienhaltigem Harn; man kommt aber in solchen Fällen zum Ziele, wenn man nach dem Vorschlage von A. JOLLES den Harn zuvor mit Kieselgur schüttelt. Dass hierbei ein wenig Eiweiss zurückgehalten wird und verloren geht, scheint ohne Belang zu sein (GRÜTZNER, SCHWEISSINGER)[1].

Die verschiedenen Farbenreaktionen können, besonders in einem stärker gefärbten Harne, welcher nur wenig Eiweiss enthält, im allgemeinen nicht direkt zur Verwendung kommen. Auf die MILLONsche Reaktion wirkt ausserdem das Kochsalz des Harnes störend ein. Dagegen kann man, um die Gegenwart von Eiweiss noch sicherer zu zeigen, den bei der Kochprobe erhaltenen, abfiltrierten und ausgewaschenen Niederschlag mit dem MILLONschen Reagenze prüfen. Man kann auch den Niederschlag in verdünntem Alkali lösen und mit der Lösung die Biuretprobe anstellen. Mit dieser letztgenannten Probe prüft man jedoch auch den Harn direkt auf die Gegenwart von Albumosen oder Peptonen. Farbenreaktionen.

Bei der Untersuchung des Harnes auf Eiweiss darf man übrigens nie mit einer Reaktion allein sich begnügen, sondern man muss wenigstens die Kochprobe einerseits und die HELLERsche Probe oder die Ferrozyankaliumprobe andererseits ausführen. Bei Anwendung der Kochprobe allein kann man nämlich leicht Albumosen übersehen, welche dagegen mit der HELLERschen Probe oder der Ferrozyankaliumprobe entdeckt werden. Begnügt man sich dagegen mit einer dieser letzteren Proben allein, so findet man keine genügende Andeutung von der Art des vorhandenen Eiweisses, ob es aus Albumosen oder koagulablem Eiweiss oder aus beiden besteht.

Für praktische Zwecke hat man mehrere trockene Eiweissreagenzien empfohlen. Ausser der Metaphosphorsäure sind unter diesen zu nennen: die STÜTZschen oder FÜRBRINGERschen Gelatinekapseln, welche Quecksilberchlorid, Chlornatrium und Zitronensäure enthalten, und das GEISSLERsche Eiweissreagenzpapier, welches aus Filtrierpapierstreifen besteht, welche teils mit einer Zitronensäurelösung und teils mit Quecksilberchlorid- und Jodkaliumlösung getränkt und dann getrocknet sind. Trockene Eiweissreagenzien.

Hat man durch die obigen Reagenzien von der Gegenwart von Eiweiss sich überzeugen können, so handelt es sich zunächst darum, zu zeigen, welcher Art das im Harne enthaltene Eiweiss ist.

Der Nachweis von Globulin und Albumin. Zum Nachweis von Serumglobulin neutralisiert man den Harn genau, filtriert und setzt Magnesiumsulfat in Substanz, bis zur vollständigen Sättigung bei Zimmertemperatur, oder auch das gleiche Volumen einer gesättigten, neutral reagierenden Lösung von Ammoniumsulfat zu. In beiden Fällen entsteht bei Gegenwart von Globulin ein weisser, flockiger Niederschlag. Bei Anwendung von Ammoniumsulfatlösung kann in einem uratreichen Harn ein aus Ammoniumurat bestehender Niederschlag sich ausscheiden. Dieser Niederschlag kommt jedoch nicht sogleich, son- Nachweis von Globulin und Albumin.

[1]) JOLLES, Zeitschr. f. anal. Chem. 29; GRÜTZNER, Chem. Zentralbl. 1901, I.; SCHWEISSINGER ebenda.

dern erst nach einiger Zeit zum Vorschein, und er dürfte wohl kaum mit einem Globulinniederschlage verwechselt werden können. Zum Nachweis des Serumalbumins erhitzt man das vom Globulinniederschlage getrennte Filtrat zum Sieden oder setzt ihm bei Zimmertemperatur gegen 1 p. c. Essigsäure zu.

Nachweis von Globulinen.

Zum Nachweis und auch zur quantitativen Bestimmung der verschiedenen Globuline (Fibringlobulin, Euglobulin und Pseudoglobulin) hat man die fraktionierte Fällung mit Ammoniumsulfat vorgeschlagen (Oswald)[1]).

Albumosen und Peptone.

Albumosen und Peptone sind angeblich wiederholt im Harne bei verschiedenen Krankheiten gefunden worden. Über das Auftreten von Albumosen liegen unzweifelhaft ganz sichere Beobachtungen vor. Die Angaben über das Auftreten von Peptonen stammen dagegen zum Teil von einer Zeit her, wo man noch die Begriffe Albumosen und Peptone anders als gegenwärtig auffasste, und teils basieren sie auf nach unzureichenden Methoden ausgeführten Untersuchungen. Echtes Pepton soll allerdings nach Ito[2]) bisweilen, namentlich bei Pneumonie, im Harne vorkommen; was man bisher als Harnpepton bezeichnet hat, dürfte wohl jedoch im allgemeinen in der Hauptsache Deuteroalbumose gewesen sein.

Nachweis der Albumosen nach Devoto und Bang.

Zum Nachweis der Albumosen kann man den eiweissfreien, bezw. durch Sieden unter Essigsäurezusatz enteiweissten Harn mit Ammoniumsulfat sättigen, wobei die Albumosen gefällt werden. Infolge der hierbei vorkommenden Fehlerquellen, unter anderen von Seite des Urobilins, welches eine biuretähnliche Reaktion gibt (Salkowski, Stokvis)[3]), verfährt man mit Vorteil nach folgendem, von Bang modifiziertem Verfahren von Devoto[4]). Der Harn wird mit Ammoniumsulfat, 8 Teile auf je 10 Teile Harn, zum Sieden erhitzt und einige Sekunden gekocht. Die noch heisse Flüssigkeit wird $^1/_2$ bis 1 Minute zentrifugiert und von dem Bodensatze getrennt. Aus dem letzteren wird das Urobilin durch Extraktion mit Alkohol entfernt. Den Rückstand schlemmt man in wenig Wasser auf, erhitzt zum Sieden, filtriert, wobei das koagulierte Eiweiss zurückbleibt, und entfernt aus dem Filtrate noch etwa vorhandenes Urobilin durch Schütteln mit Chloroform. Die wässerige Lösung wird nach dem Abpipettieren des Chloroforms zu der Biuretprobe verwendet. Für klinische Zwecke ist dieses Verfahren sehr brauchbar.

Verfahren von Salkowski.

Man kann auch nach Salkowski den mit 10 p. c. Salzsäure versetzten Harn mit Phosphorwolframsäure fällen, dann erwärmen, von dem harzigen Bodensatze abgiessen, mit Wasser abspülen, darauf mit ein wenig Wasser und etwas Natronlauge lösen, wieder erwärmen, bis die blaue Farbe verschwunden ist, abkühlen und endlich mit Kupfersulfat prüfen. Dieses Verfahren ist später von v. Aldor und von Černy[5]) ein wenig abgeändert worden. Bezüglich anderer, mehr umständlichen Methoden wird auf das Werk von Huppert-Neubauer hingewiesen.

Verfahren von Morawitz und Dietschy.

Morawitz und Dietschy[6]) entfernen das Eiweiss aus dem mit saurem Kaliumphosphat schwach angesäuerten Harne durch Zusatz von dem doppelten Volumen Alkohol von 96% und Erhitzen im Wasserbade mehrere Stunden. Aus dem konzentrierten, mit etwas Schwefelsäure versetzten Filtrate werden die Albumosen durch Sättigung mit Zinksulfat ausgefällt, nach Entfernung des Urobilins mit Alkohol mit Wasser extrahiert und zur Biuretprobe verwendet.

---

[1]) Münch. med. Wochenschr. 1904. Vergl. ferner E. Zak u. F. Necker, Deutsch. Arch. f. klin. Med. **88**.

[2]) Hinsichtlich der Literatur über Albumosen und Peptone im Harne vergl. man: Huppert-Neubauer, Harnanalyse, 10. Aufl., S. 466—492; A. Stoffregen, Über das Vorkommen von Pepton im Harn etc., Inaug.-Diss., Dorpat. 1891; H. Hirschfeld, Ein Beitrag zur Frage der Peptonurie, Inaug.-Diss., Dorpat. 1892, und besonders Stadelmann, Untersuchungen über die Peptonurie (Verlag von Bergmann, Wiesbaden) 1894; ferner Ehrström, Bidrag till Kännedomen om Albumosurien, Helsingfors 1900; Ito, Deutsch. Arch. f. klin Med. **71**.

[3]) Salkowski, Berlin. klin. Wochenschr. 1897; Stokvis, Zeitschr. f. Biol. **34**.

[4]) Devoto, Zeitschr. f. physiol. Chem. **15**; Bang, Deutsch. med. Wochenschr. 1898.

[5]) Salkowski, Zentralbl. f. d. med. Wiss. 1894; v. Aldor, Berlin. klin. Wochenschr. **36**; Černy, Zeitschr. f. anal. Chem. **40**.

[6]) Arch. f. exp. Path. u. Pharm. **54**.

Hat man aus einer grösseren Harnportion die Albumosen mit Ammoniumsulfat niedergeschlagen, so wird der Niederschlag nach den in Kap. 3 angegebenen Gründen auf die Gegenwart verschiedener Albumosen untersucht. Zur vorläufigen Orientierung über die Art der im Harne vorhandenen Albumosen diene folgendes. Wenn der Harn nur Deuteroalbumose enthält, so wird er beim Sieden nicht getrübt, gibt nicht die Hellersche Probe, wird beim Sättigen mit NaCl nicht bei neutraler Reaktion, wohl aber nach darauffolgendem Zusatz von salzgesättigter Essigsäure getrübt. Bei Gegenwart von nur Protalbumose gibt der Harn die Hellersche Probe, wird beim Sättigen mit NaCl schon bei neutraler Reaktion gefällt, gerinnt aber beim Sieden nicht. Bei Anwesenheit von Heteroalbumose verhält sich der Harn dem NaCl und der Salpetersäure gegenüber in derselben Weise, zeigt aber beim Erhitzen ein abweichendes Verhalten. Er trübt sich nämlich beim Erwärmen und scheidet bei etwa 60° einen an der Wand des Glases klebenden Niederschlag ab, welcher bei saurer Reaktion des Harnes in der Siedehitze sich löst und beim Erkalten wieder auftritt. Prüfung auf Albumosen.

In naher Beziehung zu den Albumosen steht der sog. Bence-Jonessche Eiweisskörper, welcher in seltenen Fällen bei Kranken mit Knochenmarksveränderungen im Harne auftritt. Er gibt beim Erwärmen auf 50—60° C eine Fällung, die beim Erhitzen zum Sieden je nach der Reaktion und dem Salzgehalte mehr oder weniger vollständig sich wieder auflöst. Er scheidet sich bei der Dialyse nicht aus, kann aber aus dem Harne mit dem doppelten Volumen gesättigter Ammoniumsulfatlösung oder mit Alkohol gefällt werden. Er ist auch in Kristallen erhalten worden (Grutterink und de Graaff, Magnus-Levy)[1]). Dieser Körper hat übrigens in den verschiedenen Fällen ein etwas abweichendes Verhalten gezeigt, und seine Natur ist noch nicht aufgeklärt worden. Aus den Untersuchungen der oben genannten und anderer Forscher (Moitessier, Abderhalden und Rostoski) kann man jedoch den Schluss ziehen, dass dieser Eiweisskörper zwar den Albumosen in mehreren Reaktionen ähnelt, aber trotzdem den genuinen Eiweissstoffen näher steht. Er gibt auch bei der Pepsinverdauung sowohl primäre wie sekundäre Albumosen (Grutterink und de Graaff) und er liefert dieselben hydrolytischen Spaltungsprodukte wie anderes Eiweiss (Abderhalden und Rostoski). Bence-Jonesscher Eiweisskörper.

Quantitative Bestimmung des Eiweisses im Harne. Unter allen bisher vorgeschlagenen Methoden gibt die Koagulationsmethode (Sieden unter Essigsäurezusatz), wenn sie mit genügender Sorgfalt ausgeführt wird, die besten Resultate. Der durchschnittliche Fehler braucht nicht mehr als 0,01 p. c. zu betragen und er ist regelmässig kleiner. Bei Anwendung dieser Methode verfährt man am besten so, dass man erst in kleineren, abgemessenen Harnportionen die Menge Essigsäure bestimmt, welche dem vorher im Wasserbade erhitzten Harne zugesetzt werden muss, damit die Ausscheidung des Eiweisses so vollständig werde, dass das Filtrat mit der Hellerschen Probe keine Eiweissreaktion gibt. Darauf koaguliert man 20—50—100 ccm Harn in einem Becherglase im Wasserbade, setzt dann allmählich und unter Umrühren die berechnete Menge Essigsäure zu und erhitzt noch einige Zeit. Dann filtriert man warm, wäscht erst mit Wasser, darauf mit Alkohol und Äther aus, trocknet, wägt, äschert ein und wägt von neuem. Bei richtigem Arbeiten darf das Filtrat keine Reaktion mit der Hellerschen Probe geben. Quantitative Bestimmug des Gesamteiweisses.

Zur getrennten Bestimmung des Globulins und Albumins neutralisiert man den Harn genau und fällt ihn mit $MgSO_4$ zur Sättigung (Hammarsten) oder, noch einfacher, mit dem gleichen Volumen gesättigter, neutral reagierender Ammoniumsulfatlösung (Hofmeister und Pohl)[2]). Den aus Globulin bestehenden Niederschlag wäscht man vollständig mit ge-

[1]) Magnus-Levy, Zeitschr. f. physiol. Chem. **30** (Literatur); Grutterink u. de Graaff ebenda **34** u. **46**; Moitessier, Compt. rend. soc. biol. **57**; J. Ville u. E. Derrien ebenda **62**; Abderhalden u. Rostoski, Zeitschr. f. physiol. Chem. **46**.

[2]) Hammarsten, Pflügers Archiv **17**; Hofmeister u. Pohl, Arch. f. exp. Path. u. Pharm. **20**.

sättigter Magnesiumsulfat-, bezw. halbgesättigter Ammoniumsulfatlösung aus, trocknet ihn anhaltend bei 110° C, kocht ihn mit Wasser aus, extrahiert mit Alkohol und Äther, trocknet, wägt, äschert ein und wägt nochmals. Die Menge des Albumins berechnet man aus der Differenz zwischen der Menge des Globulins und des Gesamteiweisses.

Approximative Bestimmung des Eiweisses im Harne. Unter den zu diesem Zwecke vorgeschlagenen Methoden hat besonders die Methode Esbachs grosse Verwendung gefunden.

Esbachs Methode.

Die Methode von Esbach[1]) besteht darin, dass man in ein besonders gradiertes Reagenzrohr den sauer reagierenden, bezw. mit Essigsäure angesäuerten Harn bis zu einer bestimmten Marke giesst, dann bis zu einer zweiten Marke die Reagenzlösung (eine Lösung von 2 p. c. Zitronensäure und 1 p. c. Pikrinsäure in Wasser) zusetzt, das Rohr mit einem Kautschukstopfen schliesst und den Inhalt vorsichtig ohne Schaumbildung umschüttelt. Man lässt nun das Rohr 24 Stunden beiseite stehen und liest nach dieser Zeit die Höhe des Niederschlages in dem gradierten Rohre ab. Die abgelesene Zahl gibt direkt die Eiweissmenge in 1000 Teilen Harn an. Eiweissreicher Harn muss erst mit Wasser verdünnt werden. Die nach dieser Methode erhaltenen Zahlen sind jedoch von der Temperatur abhängig, und eine Temperaturdifferenz von 5—6,5° C kann bei einem mittleren Eiweissgehalte einen Fehler von 0,2—0,3 p. c. Eiweiss zu wenig oder zu viel im Harne bedingen (Christensen und Mygge). Zuverlässiger ist angeblich die ähnliche Methode von Tsuschija[2]), nach welcher man das Eiweiss mit einer salzsäurehaltigen Lösung von Phosphorwolframsäure in Alkohol fällt.

Approximative Bestimmung.

Andere Methoden zur approximativen Eiweissbestimmung sind die optische Methode von Christensen und Mygge und von Walbum[3]), die von Roberts und Stolnikow angegebene, von Brandberg weiter ausgearbeitete Methode mit der Hellerschen Probe, welche Methode von Mittelbach für praktische Zwecke noch weiter vereinfacht worden ist, und die densimetrische Methode von Lang, Huppert und Zahor. Hinsichtlich dieser und anderer Methoden wird auf das Werk von Huppert-Neubauer hingewiesen.

Eine ganz zuverlässige Methode zur quantitativen Bestimmung der Albumosen und Peptone im Harne gibt es gegenwärtig nicht.

Nukleoalbumin und Muzin. Nach K. Mörner kann von dem Harnmukoide Spuren in den Harn in Lösung übergehen, aber sonst enthält der normale Harn kein Muzin. Dass es Fälle gibt, wo wahres Muzin in dem Harne auftreten kann, ist kaum zu bezweifeln; in den meisten Fällen hat man wohl aber Muzin und sogenanntes Nukleoalbumin verwechselt. Das Vorkommen unter Umständen von wahrem Nukleoalbumin im Harne lässt sich ebenfalls nicht in Abrede stellen, indem nämlich in den Nieren und Harnwegen solche Substanzen vorkommen; in den meisten Fällen dürfte wohl aber das sogenannte Nukleoalbumin, wie K. Mörner[4]) gezeigt hat, ganz anderer Art sein.

Nukleoalbumin und Muzin.

Nach Mörner enthält jeder Harn ein wenig Eiweiss und daneben auch eiweissfällende Substanzen. Wenn man den durch Dialyse von Salzen befreiten Harn nach Zusatz von 1—2 p. m. Essigsäure mit Chloroform schüttelt, so erhält man einen Niederschlag, der wie ein Nukleoalbumin sich verhält. Wird das saure Filtrat mit Serumeiweiss versetzt, so kann man wegen der Anwesenheit eines Restes von eiweissfällenden Substanzen einen neuen, ähnlichen Niederschlag erhalten. Die wichtigste unter den eiweissfällenden Substanzen ist die Chondroitinschwefelsäure; in viel geringerer Menge kommt Nukleinsäure vor. Taurocholsäure kann auch in einzelnen Fällen, besonders im ikterischen Harne, in den Niederschlag übergehen. Die von verschiedenen Forschern durch Essigsäurezu-

Eiweissfällende Substanzen im Harne.

[1]) Hinsichtlich der Literatur über diese Methode und der zahlreichen Untersuchungen über den Wert derselben vergl. man Huppert-Neubauer, 10. Aufl., S. 853.

[2]) Christensen, Virchows Arch. **115**; J. Tsuschija, Zentralbl. f. inn. Med. 1908.

[3]) Deutsch. med. Wochenschr. 1908.

[4]) Skand. Arch. f. Physiol. **6**.

satz aus dem Harne isolierten, als „aufgelöstes Muzin“ oder „Nukleoalbumin“ bezeichneten Substanzen sind also nach MÖRNER als Verbindungen von Eiweiss mit hauptsächlich Chondroitinschwefelsäure, in viel geringerem Grade mit Nukleinsäure und bisweilen vielleicht auch mit Taurocholsäure anzusehen.

Nukleoalbumin.

Da der normale Harn regelmässig einen Überschuss an eiweissfällender Substanz enthält, ist es offenbar, dass eine vermehrte Ausscheidung von sogenanntem Nukleoalbumin einfach durch eine vermehrte Eiweissausscheidung zustande kommen kann. In noch höherem Grade muss dies aber der Fall sein, wenn sowohl das Eiweiss wie die eiweissfällenden Substanzen in vermehrter Menge ausgeschieden werden.

Nachweis des sog. Nukleoalbumins.

Nachweis des sogenannten Nukleoalbumins. Wenn ein Harn nach Zusatz von Essigsäure opalisierend, trübe oder sogar gefällt wird, wie auch wenn er nach dem Verdünnen mit Wasser eine mehr typische HELLERsche Eiweissreaktion als der unverdünnte Harn gibt, hat man Veranlassung, eine Untersuchung auf Muzin und Nukleoalbumin zu machen. Da die Salze des Harnes die Ausfällung der fraglichen Substanzen durch Essigsäurezusatz sehr erschweren, muss man sie durch Dialyse zuerst entfernen. Man unterwirft deshalb eine möglichst grosse Menge Harn der Dialyse (unter Zusatz von Chloroform), bis die Salze entfernt worden sind. Darauf setzt man Essigsäure bis zu etwa 2 p. m. hinzu und lässt stehen. Der Niederschlag wird in Wasser mit möglichst wenig Alkali gelöst und von neuem mit Säure gefällt. Zur Prüfung auf Chondroitinschwefelsäure wird ein Teil längere Zeit im Wasserbade mit etwa 5 p. c. Salzsäure erwärmt. Erhält man dabei positives Resultat bei Prüfung auf Schwefelsäure und reduzierende Substanz, so war Chondroproteid vorhanden. Kann man eine reduzierende Substanz aber keine Schwefelsäure nachweisen, so liegt wahrscheinlich Muzin vor. Erhält man weder Schwefelsäure noch reduzierende Substanz, so wird ein Teil des Niederschlages der Pepsinverdauung unterworfen und ein anderer Teil zur Bestimmung etwa organisch gebundenen Phosphors verwendet. Fallen diese Proben positiv aus, so muss man zur Unterscheidung zwischen Nukleoalbumin und Nukleoproteid eine besondere Untersuchung auf Nukleinbasen machen. Dies ist der schematische Gang der Untersuchung. Ein sicherer Entscheid kann aber nur durch Verarbeitung von sehr grossen Harnmengen erreicht werden. Das Filtrat von dem Nukleoalbumin kann man in üblicher Weise auf Eiweiss prüfen.

Nukleohiston.

Nukleohiston. In einem Falle von Pseudoleukämie fand A. JOLLES eine phosphorhaltige Proteinsubstanz, die er als mit dem Nukleohiston identisch betrachtet. Histon soll auch angeblich in einigen Fällen von KREHL und MATTHES und von KOLISCH und BURIAN[1]) gefunden worden sein.

Blut und Blutfarbstoff. Durch Blutungen in den Nieren oder irgendwo in den Harnwegen kann der Harn bluthaltig werden (Hämaturie). In diesen Fällen ist der Harn, wenn die Blutmenge nicht sehr gering ist, mehr oder weniger stark getrübt, von rötlicher, gelbroter, schmutzig roter, braunroter oder schwarzbrauner Farbe. Bei frischen Blutungen, bei welchen das Blut sich noch nicht zersetzt hat, ist die Farbe mehr blutrot. In dem Sedimente findet man

[1]) JOLLES, Ber. d. d. chem. Gesellsch. **30**; KREHL u. MATTHES, Deutsch. Arch. f. klin. Med. **54**; KOLISCH u. BURIAN, Zeitschr. f. klin. Med. **29**.

Blutkörperchen, bisweilen auch Blutzylinder und kleinere oder grössere Blutgerinnsel.

In gewissen Fällen enthält der Harn keine Blutkörperchen sondern nur gelösten Blutfarbstoff, Hämoglobin, oder, und zwar sehr häufig, Methämoglobin, (Hämoglobinurie). Blutfarbstoff kommt unter den verschiedensten Verhältnissen, wie bei Blutdissolution, bei Vergiftungen mit Arsenwasserstoff, Chloraten u. a., nach schweren Verbrennungen, nach Bluttransfusionen wie auch bei periodischer, mit Fieber auftretender Hämoglobinurie im Harne vor. Bei der Hämoglobinurie kann im Harne auch ein reichliches, graubraunes, eiweissreiches Sediment vorkommen, welches Reste der Stromata der roten Blutkörperchen enthält. Bei Tieren kann man Hämoglobinurie durch eine Menge von Eingriffen hervorrufen, durch welche freies Hämoglobin in das Plasma übertritt.

Hämoglobinurie.

Zur Erkennung des Blutes im Harne bedient man sich des Mikroskopes, des Spektroskopes, der Guajakprobe und der Heller'schen oder Heller-Teichmann'schen Probe.

Mikroskopische Untersuchung. Im sauren Harne können die Blutkörperchen lange ungelöst bleiben; in alkalischem werden sie dagegen leicht verändert und gelöst. In dem Sedimente findet man sie oft scheinbar ganz unverändert, in anderen Fällen dagegen gequollen und in anderen wiederum von unregelmässiger, gezackter und gekerbter oder stechapfelähnlicher Form. Bei Nierenblutungen findet man zuweilen in dem Sedimente zylinderförmige Gerinnsel, welche mit zahlreichen roten Blutkörperchen besetzte Abgüsse der Harnkanälchen darstellen. Diese Gebilde nennt man Blutzylinder.

Mikroskopische Untersuchung.

Die spektroskopische Untersuchung ist selbstverständlich von sehr hohem Werte, und wenn es sich darum handelt, nicht nur Blutfarbstoff überhaupt nachzuweisen, sondern auch die Art des vorhandenen Farbstoffes zu ermitteln, so ist sie nicht zu entbehren. Bezüglich des optischen Verhaltens der verschiedenen Blutfarbstoffe wird auf das Kap. 6 verwiesen.

Spektroskopische Untersuchung.

Die Guajakprobe. In einem Reagenzrohre mischt man gleiche Volumina Guajaktinktur und alten Terpentinöles, welches an der Luft unter dem Einflusse des Lichtes stark ozonhaltig, wie man früher sagte, oder, was richtiger ist, an einem organischen Peroxyde (Liebermann) reich geworden ist. Zu diesem Gemenge, welches keine Blaufärbung zeigen darf, setzt man dann den zu untersuchenden Harn. Bei Gegenwart von Blut oder Blutfarbstoff tritt nun an der Berührungsstelle der Flüssigkeiten erst ein blaugrüner und dann ein schön blauer Ring auf. Beim Umschütteln wird das Gemenge mehr oder weniger schön blau. Normaler und auch eiweissreicher Harn gibt diese Reaktion nicht. Die Reaktion kommt nach Liebermann[1]) in der Weise zustande, dass der Blutfarbstoff als Katalysator auf das in dem Terpentinöle vorhandene, organische Peroxyd einwirkt, die Zersetzung desselben beschleunigt und den aktiven Sauerstoff auf die Guajakonsäure überträgt, welche dadurch zu Guajakblau (Guajakonsäureozonid) oxydiert wird. Bei Gegenwart von Eiter kann der Harn, auch wenn kein Blut zugegen ist, mit dem Reagenze eine blaue Farbe geben; in diesem

Guajakprobe.

[1]) Pflügers Arch. **104**.

Falle wird aber die Guajaktinktur allein, ohne Terpentinöl, von dem Harne blau gefärbt (Vitali)[1]). Dies gilt wenigstens für eine Tinktur, welche einige Zeit der Einwirkung der Luft und des Tageslichtes ausgesetzt gewesen ist. Die bläuende Wirkung des Eiters geht übrigens, zum Unterschied von derjenigen des Blutfarbstoffes, verloren, wenn man den Harn zum Sieden erhitzt. Einen in Zersetzung begriffenen, alkalischen Harn muss man vor Ausführung der Reaktion schwach ansäuern. Das Terpentinöl soll im Tageslichte, die Guajaktinktur dagegen in einer Flasche von dunklem Glase aufbewahrt werden. Die Brauchbarkeit der Reagenzien muss übrigens mit einer bluthaltigen Flüssigkeit kontrolliert werden. Diese Probe ist zwar bei positivem Erfolge nicht absolut entscheidend, weil auch andere Stoffe eine Blaufärbung erzeugen können; dagegen ist sie bei richtigem Arbeiten so ausserordentlich empfindlich, dass, wenn sie negativ ausfällt, weitere Untersuchung auf Blut überflüssig wird[2]). Die Guajakprobe.

Die Heller-Teichmann sche Probe. Erhitzt man einen bluthaltigen, neutralen oder schwach sauren Harn zum Sieden, so erhält man stets einen aus Eiweiss und Hämatin bestehenden, missfarbigen Niederschlag. Setzt man nun der siedend heissen Probe Natronlauge zu, so klärt sich die Flüssigkeit, wird in dünner Schicht grün (von Hämatinalkali) und setzt einen neuen, roten, bei auffallendem Licht in Grün spielenden Niederschlag ab, welcher aus Erdphosphaten und Hämatin besteht. Diese Reaktion nennt man die Hellersche Blutprobe. Sammelt man nach einiger Zeit den Niederschlag auf einem kleinen Filtrum, so kann man ihn zu der Häminprobe verwenden (vergl. S. 281). Sollte der Niederschlag neben grösseren Mengen Erdphosphaten nur wenig Blutfarbstoff enthalten, so wäscht man ihn mit verdünnter Essigsäure aus, von welcher die Erdphosphate gelöst werden, und verwendet das Ungelöste zur Darstellung der Teichmannschen Häminkristalle. Sollte umgekehrt die Menge der Phosphate sehr klein sein, so setzt man erst dem Harne ein wenig $MgCl_2$-Lösung zu, erhitzt zum Sieden und fügt gleichzeitig mit der Natronlauge etwas Natriumphosphatlösung hinzu. Bei Gegenwart von nur sehr kleinen Blutmengen macht man erst den Harn durch Ammoniakzusatz sehr schwach alkalisch, setzt Gerbsäure hinzu, säuert mit Essigsäure an und verwendet den Niederschlag zur Darstellung von Häminkristallen (Struve)[3]). Die Heller-Teichmannsche Probe.

Als besonders empfindliche Reagenzien auf Blut empfehlen O. und R. Adler[4]) Leukomalachitgrün oder Benzidin bei gleichzeitiger Gegenwart von Hydroperoxyd und Essigsäure. Adlersche Proben.

Hämatoporphyrin. Nachdem das Auftreten von Hämatoporphyrin im Harne bei verschiedenen Krankheiten von Neusser, Stokvis, Mac Munn, Le Nobel, Copeman u. a.[5]) sehr wahrscheinlich gemacht worden war, wurde das Vorkommen dieses Farbstoffes im Harne nach Sulfonalintoxikation von Salkowski ganz sicher dargetan. In reinem, kristallisiertem Zustande wurde er zuerst von Hammarsten[6]) aus den Harnen geisteskranker Frauen nach anhaltendem Gebrauche von Sulfonal isoliert. Nach Garrod und Saillet[7]) kommen Spuren von Hämatoporphyrin (Saillets Urospektrin) regelmässig im Harne vor. Es findet sich auch im Harne bei verschiedenen Krankheiten, wenn auch mei- Hämatoporphyrin.

[1]) Vergl. Malys Jahresb. **18**.

[2]) Nähere Angaben über die Bereitung der Reagenzien und die Ausführung der Reaktion findet man bei O. Schumm, Zeitschr. f. physiol. Chem. **50**.

[3]) Zeitschr. f. anal. Chem. **11**.

[4]) Zeitschr. f. physiol. Chem. **41**.

[5]) Ein sehr vollständiges Verzeichnis der Literatur über Hämatoporphyrin im Harne findet man bei L. Zoja, Su qualche pigmento di alcune urine etc. In: Arch. Ital. di clin. med. 1893.

[6]) Salkowski, Zeitschr. f. physiol. Chem. **15**; Hammarsten, Skand. Arch. f. Physiol. **3**.

[7]) Garrod, Journ. of Physiol. **13** (gute Literaturübersicht) und **17**; Saillet, Revue de médec. **16**.

stens in nur geringer Menge. Besonders reichlich hat man es im Harne nach andauerndem Gebrauche von Sulfonal gefunden.

Der hämatoporphyrinhaltige Harn ist bisweilen nur wenig gefärbt, während er in anderen Fällen, wie z. B. nach dem Gebrauche von Sulfonal, eine mehr oder weniger dunkelrote Farbe hat. Die Farbe rührt in diesen letztgenannten Fällen zum grössten Teil nicht von Hämatoporphyrin, sondern von anderen roten und rotbraunen, noch nicht genügend studierten Pigmenten her.

Nachweis.

Zum Nachweis von kleinen Hämatoporphyrinmengen verfährt man am besten nach GARROD. Man fällt den Harn mit NaOH-Lösung von 10 p. c. (20 ccm auf je 100 ccm Harn). Der farbstoffhaltige Phosphatniederschlag wird in salzsäurehaltigem Alkohol gelöst (15—20 ccm) und die Lösung mit dem Spektroskope untersucht. Behufs genauerer Untersuchung macht man alkalisch mit Ammoniak, setzt darauf Essigsäure bis zur Lösung des Phosphatniederschlages hinzu, schüttelt darauf mit Chloroform, welches den Farbstoff aufnimmt, und prüft wiederum mit dem Spektroskope.

Nachweis des Hämatoporphyrins.

Bei Gegenwart von grösseren Hämatoporphyrinmengen kann man erst den Harn nach SALKOWSKI mit alkalischer Chlorbaryumlösung (einem Gemische von gleichen Volumina kaltgesättigter Barythydratlösung und 10prozentiger Chlorbaryumlösung) oder nach HAMMARSTEN[1]) mit Baryumazetatlösung fällen. Den gewaschenen Niederschlag, welcher das Hämatoporphyrin enthält, lässt man einige Zeit bei Zimmertemperatur mit salzsäure- oder schwefelsäurehaltigem Alkohol stehen und filtriert dann. Das Filtrat zeigt das charakteristische Spektrum des Hämatoporphyrins in saurer Lösung und gibt nach Übersättigen mit Ammoniak das Spektrum des alkalischen Hämatoporphyrins. Mischt man den alkoholischen Auszug mit Chloroform, fügt eine grössere Menge Wasser hinzu und schüttelt leise, so erhält man eine untere Chloroformschicht, die bisweilen sehr reines Hämatoporphyrin enthält, während die obenstehende alkoholisch-wässerige Schicht die anderen Farbstoffe neben etwas Hämatoporphyrin enthält.

Andere Methoden, die indessen keinen Vorzug vor derjenigen von GARROD haben, sind von RIVA und ZOJA sowie von SAILLET[2]) angegeben worden.

Urorubrohämatin und Urofuscohämatin.

In einem Falle von Lepra fand BAUMSTARK[3]) im Harne zwei wohlcharakterisierte Farbstoffe, das „Urorubrohämatin“ und das „Urofuscohämatin“, welche, wie die Namen anzeigen, in naher Beziehung zu dem Blutfarbstoffe zu stehen scheinen. Das eisenhaltige Urorubrohämatin, $C_{68}H_{94}N_8Fe_2O_{26}$, zeigt in saurer Lösung einen Absorptionsstreifen vor *D* und einen breiteren hinter *D*. In alkalischer Lösung zeigt es vier Streifen, hinter D, bei *E*, hinter *F* und hinter *G*. Es ist weder in Wasser noch in Alkohol, Äther oder Chloroform löslich. Mit Alkalien gibt es eine schöne braunrote, nicht dichroitische Flüssigkeit. Das eisenfreie Urofuscohämatin, $C_{68}H_{106}N_8O_{26}$, zeigt kein charakteristisches Spektrum; es löst sich in Alkalien mit brauner Farbe. Ob diese zwei Farbstoffe in irgend welcher Beziehung zu dem (unreinen) Hämatoporphyrin stehen, muss dahingestellt sein.

Melanin. Bei Gegenwart von melanotischen Geschwülsten werden bisweilen dunkle Farbstoffe mit dem Harne ausgeschieden. Aus solchem Harne hat K. MÖRNER zwei Farbstoffe isoliert, von denen der eine in warmer Essigsäure von 50—75 p. c. löslich, der andere dagegen unlöslich war. Der eine Farbstoff scheint Phymatorhusin gewesen zu sein (vgl. Kap. 16). Gewöhnlicher ist es vielleicht, dass der Harn kein fertiges Melanin, sondern ein Chromogen desselben, ein Melanogen, enthält. In solchen Fällen gibt der Harn die EISELTsche Reaktion, d. h. er wird von Oxydationsmitteln, wie konzentrierter Salpetersäure, Kalium-

Melanin im Harne.

---

[1]) SALKOWSKI l. c.; HAMMARSTEN l. c.

[2]) RIVA u. ZOJA, MALYS Jahresb. **24**; SAILLET l. c. Vergl. auch NEBELTHAU, Zeitschr. f. physiol. Chem. **27**.

[3]) PFLÜGERS Arch. **9**.

bichromat und Schwefelsäure sowie von freier Schwefelsäure, dunkel gefärbt. Melanin- oder melanogenhaltiger Harn färbt sich mit Eisenchloridlösung schwarz (v. JAKSCH)[1].

Eiter im Harne.

Eiter kommt im Harne bei verschiedenen entzündlichen Affektionen, besonders aber beim Katarrh der Harnblase und bei Entzündungen des Nierenbeckens oder der Harnröhre vor.

Der Nachweis des Eiters geschieht am einfachsten mit dem Mikroskope. Im alkalischen Harne werden jedoch die Eiterzellen ziemlich leicht zerstört. Zum Nachweis des Eiters bedient man sich auch der DONNÉschen Eiterprobe, welche auf folgende Weise ausgeführt wird. Man giesst den Harn möglichst vollständig von dem Sedimente ab, legt in letzteres ein Stückchen Ätzkali ein und rührt um. Wenn die Eiterkörperchen nicht schon vorher wesentlich verändert worden sind, verwandelt sich das Sediment dabei in eine stark schleimige, zähe Masse.

Die Donnésche Eiterprobe.

Im alkalischen Harne quellen die Eiterkörperchen stark, lösen sich auf oder werden jedenfalls so verändert, dass sie nicht mit dem Mikroskope zu erkennen sind. Der Harn ist in diesen Fällen mehr oder weniger schleimig, fadenziehend und er wird von Essigsäure grobflockig gefällt, so dass eine Verwechselung mit Muzin möglich wird. Die nähere Untersuchung des mit Essigsäure erhaltenen Niederschlages und besonders das Auftreten resp. Nichtauftreten einer reduzierenden Substanz nach dem Sieden desselben mit einer Mineralsäure geben Aufschluss über die Natur der fällbaren Substanz. Eiterhaltiger Harn ist stets eiweisshaltig.

Nachweis des Eiters.

Gallensäuren. Die Angaben über das Vorkommen von Gallensäuren im Harne unter physiologischen Verhältnissen sind streitig. Nach DRAGENDORFF und HÖNE sollen Spuren von solchen im normalen Harne vorkommen; nach MACKAY und UDRÁNSZKY und K. MÖRNER[2]) dagegen nicht. Pathologisch kommen sie im Harne bei hepatogenem Ikterus, obwohl nicht immer, vor.

Gallensäuren.

Nachweis der Gallensäuren im Harne. Die entscheidende Reaktion ist immer die PETTENKOFERsche Probe; da aber auch andere Stoffe eine ähnliche Farbenreaktion geben, muss man, wenn nötig, auch die spektroskopische Untersuchung zu Hilfe nehmen. Den Harn direkt auf die Gegenwart von Gallensäuren zu prüfen, gelingt zwar leicht nach absichtlichem Zusatz von selbst Spuren von Galle zum normalen Harne. In gefärbtem ikterischem Harne ist dagegen ein solcher direkter Nachweis eine sehr missliche Aufgabe, und man muss deshalb auch immer die Gallensäuren aus dem Harne zu isolieren versuchen. Dies kann nach der folgenden, hier nur unwesentlich geänderten Methode von HOPPE-SEYLER geschehen.

Die Methode HOPPE-SEYLERS. Man konzentriert den Harn stark und extrahiert den Rückstand mit starkem Alkohol. Das Filtrat wird durch Verdunsten von dem Alkohol befreit und die wässerige Lösung darauf mit Bleiessig und Ammoniak gefällt. Den ausgewaschenen Niederschlag behandelt man mit siedendem Alkohol, filtriert heiss, setzt dem Filtrate einige Tropfen Sodalösung zu und verdunstet zur Trockne. Den trockenen Rückstand extrahiert man mit absolutem Alkohol, filtriert und setzt Äther im Überschuss hinzu. Mit dem aus gallensauren Alkalien bestehenden, amorphen oder nach längerer Zeit kristallinischen Niederschlage stellt man zuletzt die PETTENKOFERsche Probe an.

Nachweis der Gallensäuren.

Für klinische Zwecke hat man auch die Reaktion von HAYCRAFT empfohlen, welche darin besteht, dass man Schwefelblumen auf den Harn streut. Im ikterischen Harne sinkt das Pulver rasch zum Boden, während es in normalem Harne an der Oberfläche bleibt. Über den Wert dieser Probe ist man jedoch nicht einig.

Haycrafts Probe.

Gallenfarbstoffe kommen im Harne bei den verschiedenen Formen von Ikterus vor. Ein gallenfarbstoffhaltiger Harn ist regelmässig abnorm gefärbt,

[1]) K. MÖRNER, Zeitschr. f. physiol. Chem. **11**; v. JAKSCH ebenda **13**.

[2]) Zit. nach NEUBAUER-HUPPERT, 10. Aufl., S. 229.

Gallenfarbstoffe.

gelb, gelbbraun, gesättigt braun, rotbraun, grünlich gelb, grünlich braun oder fast rein grün. Beim Schütteln schäumt er und die Blasen sind deutlich gelb oder gelblich grün gefärbt. In der Regel ist der ikterische Harn etwas trübe, und das Sediment ist häufig, besonders wenn es Epithelzellen enthält, von Gallenfarbstoffen ziemlich stark gefärbt. Über das Vorkommen von Urobilin im ikterischen Harne vergl. oben S. 705.

Nachweis der Gallenfarbstoffe im Harne. Zum Nachweis der Gallenfarbstoffe sind mehrere Proben vorgeschlagen worden. Gewöhnlich kommt man jedoch mit einer der folgenden drei Proben zum Ziele.

Die Gmelinsche Probe kann mit dem Harne direkt angestellt werden; besser ist es jedoch, die Rosenbachsche Modifikation derselben anzuwenden. Man filtriert den Harn durch ein sehr kleines Filtrum, welches von den zurückgehaltenen Epithelzellen und dergl. dabei stark gefärbt wird. Nach dem vollständigen Abtropfen aller Flüssigkeit betupft man die Innenseite des Filtrums mit einem Tropfen Salpetersäure, welche nur sehr wenig salpetrige Säure enthält. Es entsteht dabei ein blassgelber Fleck, welcher von farbigen Ringen umgeben wird, welche von innen nach aussen gelbrot, violett, blau und grün erscheinen. Diese Modifikation ist sehr empfindlich und eine Verwechselung mit Indikan oder anderen Farbstoffen ist kaum möglich. Mehrere andere Modifikationen der Gmelinschen Probe in dem Harne direkt, wie mit konzentrierter Schwefelsäure und Nitrat u. a., sind zwar vorgeschlagen worden, sind aber weder einfacher noch zuverlässiger als die Rosenbachsche Modifikation.

Gmelin-Rosenbachsche Probe.

Die Huppertsche Reaktion. In einem dunkelgefärbten oder indikanreichen Harne kommt man nicht immer zu guten Resultaten mit der Gmelinschen Probe. In solchen Fällen, wie auch wenn der Harn gleichzeitig Blutfarbstoff enthält, setzt man dem Harne Kalkwasser oder erst etwas Chlorkalziumlösung und dann eine Lösung von Soda oder Ammoniumkarbonat zu. Den Niederschlag, welcher die Gallenfarbstoffe enthält, filtriert man ab, wäscht aus, löst in Alkohol, welcher in 100 ccm 5 ccm konzentrierte Salzsäure enthält (J. Munk), und erhitzt zum Sieden, wobei die Lösung grün oder blaugrün wird. Empfindlichkeit dieselbe wie bei der folgenden Reaktion. Nach Nakayama[1]) ist die Empfindlichkeit bei Anwendung von einem eisenchloridhaltigen Säurealkoholgemenge noch grösser.

Die Huppertsche Probe.

Die Reaktion von Hammarsten. Für gewöhnliche Fälle ist es genügend, zu etwa 2—3 ccm des Reagenzes (vergl. S. 403) einige Tropfen des Harnes zu giessen, wobei das Gemenge fast sogleich nach dem Umschütteln eine schön grüne oder blaugrüne, tagelang bleibende Farbe annimmt. Bei Gegenwart von nur sehr kleinen Mengen von Gallenfarbstoff, besonders bei gleichzeitiger Gegenwart von Blutfarbstoff oder anderen Farbstoffen, giesst man etwa 10 ccm des sauer oder fast neutral (nicht alkalisch) reagierenden Harnes in das Rohr einer kleinen Handzentrifuge hinein, setzt $BaCl_2$-Lösung hinzu und zentrifugiert etwa eine Minute. Die Flüssigkeit giesst man von dem Bodensatze ab, rührt den letzteren in etwa 1 ccm des Reagenzes auf und zentrifugiert von neuem. Man erhält eine schön grüne Lösung, die durch Zusatz von steigenden Mengen des Säuregemenges durch Blau in Violett, Rot und Rotgelb übergeführt werden kann. Die grüne Farbe erhält man noch bei Gegenwart von 1 Teil Gallen-

Reaktion von Hammarsten.

[1]) Munk, Arch. f. (Anat. u.) Physiol. 1898; Nakayama, Zeitschr. f. physiol. Chem. 36.

farbstoff in 500000—1000000 Teilen Harn. Bei Gegenwart von reichlichen Mengen anderer Farbstoffe ist Chlorkalzium besser als Chlorbaryum.

Bouma[1]) hat statt des obigen Säuregemenges einen eisenchlorid- und salzsäurehaltigen Alkohol empfohlen. Er hat auch eine Methode zur kolorimetrischen, quantitativen Bilirubinbestimmung im Harne mittelst desselben Reagenzes ausgearbeitet.

Ausser diesen Proben gibt es, wie oben angedeutet, noch viele andere. Eine sehr reichhaltige Zusammenstellung der auf diese Proben sich beziehenden Literatur findet man in einer Arbeit von Obermayer und Popper[2])

Für gewöhnliche Fälle sind die nun beschriebenen Proben von hinreichender Empfindlichkeit, und nach der Ansicht des Verfassers ist es hier, wie bei dem Nachweis von Eiweiss, Zucker usw. im allgemeinen nicht vorteilhaft, die Empfindlichkeit einer Probe derart zu erhöhen, dass sie auch die im normalen Harne vorkommenden Spuren der fraglichen Substanz anzeigt. Will man indessen in bestimmten Fällen eine noch grössere Empfindlichkeit als die mit den obigen Proben mögliche erreichen, so dürfte für solche Fälle die Jodsalzschichtprobe von Obermayer und Popper[2]) zu empfehlen sein. Gallenfarbstoffproben.

Medikamentöse Farbstoffe, von Santonin, Rheum, Senna u. a. herrührend, können dem Harne eine abnorme Färbung erteilen, welche zur Verwechselung mit Gallenfarbstoffen oder, in alkalischem Harne, vielleicht mit Blutfarbstoff Veranlassung geben könnte. Setzt man einem solchen Harne Salzsäure zu, so wird er gelb oder blassgelb, während er umgekehrt nach Zusatz von überschüssigem Alkali mehr oder weniger schön rot wird. Medikamentöse Farbstoffe.

Zucker im Harne.

Das Vorkommen von Spuren von Traubenzucker im normalen Harne ist, wie oben S. 709 erwähnt wurde, nunmehr ganz unzweifelhaft bewiesen. Tritt Zucker dagegen mehr anhaltend und besonders in grösserer Menge im Harne auf, so muss er als ein abnormer Bestandteil angesehen werden. In einigen der vorigen Kapitel sind auch mehrere der wichtigsten Umstände, welche bei Menschen und Tieren Glykosurie erzeugen, besprochen worden, und bezüglich des Auftretens von Zucker im Harne kann im wesentlichen auf das dort (Kap. 8 und 9) Gesagte hingewiesen werden. Zucker im Harne.

Beim Menschen ist das Auftreten von Glukose im Harne bei zahlreichen verschiedenartigen pathologischen Zuständen, wie Läsionen des Gehirnes und besonders des verlängerten Markes, Zirkulationsanomalien im Unterleibe, Herz- und Lungenkrankheiten, Lebererkrankungen, Cholera und vielen anderen Krankheitszuständen beobachtet worden. Ein anhaltendes Auftreten von Zucker im Harne des Menschen, bisweilen in sehr bedeutender Menge, kommt bei der Zuckerharnruhr (Diabetes mellitus) vor. In dieser Krankheit kann bis zu einem Kilogramm Traubenzucker und sogar darüber pro 24 Stunden mit dem Harne ausgeschieden werden. Im Anfange der Krankheit, wenn der Gehalt an Der Harn bei Diabetes mellitus.

[1]) Deutsch. med. Wochenschr. 1902 u. 1904.

[2]) Wien. klin. Wochenschr. 21.

Zucker noch sehr klein ist, bietet der Harn oft sonst nichts Abweichendes dar. In den ausgebildeten, mehr typischen Fällen ist die Harnmenge dagegen bedeutend, bis zu 3—6—10 Liter pro 24 Stunden, vermehrt. Der prozentische Gehalt des Harnes an physiologischen Bestandteilen ist in der Regel sehr niedrig, während die absolute Tagesmenge derselben vermehrt sein kann. Der Harn ist blass, aber von hohem spez. Gewicht, 1,030—1,040 oder sogar darüber. Das hohe spez. Gewicht rührt von dem Zuckergehalte her, welcher in verschiedenen Fällen zwar sehr verschieden ist, aber sogar 10 p. c. betragen kann. Der Harn ist also in den typischen Fällen der Zuckerharnruhr dadurch charakterisiert, dass er in sehr reichlicher Menge abgesondert wird, von blasser Farbe und hohem spez. Gewicht ist und Zucker enthält.

Reduzierende Stoffe.

Dass der Harn nach der Einnahme von gewissen Arzneimitteln oder Giften reduzierende Stoffe, wie gepaarte Glukuronsäuren, enthält, welche zu einer Verwechselung mit Zucker Veranlassung geben können, ist in dem Vorigen erwähnt worden.

Glukose im Harne. Die Eigenschaften und Reaktionen dieses Zuckers sind schon in einem vorigen Kapitel abgehandelt worden, und es bleibt also hier nur übrig, den Nachweis und die quantitative Bestimmung der Glukose im Harne zu besprechen.

Glukose.

Der Nachweis der Glukose im Harne ist gewöhnlich, bei Gegenwart von nicht sehr wenig Zucker, eine sehr einfache Aufgabe. Bei Gegenwart von nur sehr kleinen Mengen kann dagegen der Nachweis des Zuckers bisweilen recht umständlich und schwierig sein. Aus einem eiweisshaltigen Harne muss immer das Eiweiss durch Koagulation mit Essigsäurezusatz entfernt werden, bevor man auf Zucker prüft.

Diejenigen Zuckerproben, welche bei Harnuntersuchungen am häufigsten verwendet werden oder besonders empfohlen worden sind, dürften die folgenden sein.

Die Trommersche Probe.

Die Trommersche Probe. In einem typischen, diabetischen Harne oder überhaupt in einem zuckerreichen Harne gelingt diese Probe leicht und sie kann in der oben (S. 203) angegebenen Weise ausgeführt werden. In einem an Zucker armen Harne, besonders wenn dieser gleichzeitig einen normalen oder etwas vermehrten Gehalt an physiologischen Harnbestandteilen hat, kann diese Probe dagegen zu groben Fehlern Veranlassung geben, und für den Arzt oder den weniger Geübten dürfte sie deshalb für solche Fälle nicht zu empfehlen sein. Jeder normale Harn enthält nämlich reduzierende Substanzen (Harnsäure, Kreatinin u. a.), und es findet deshalb auch in jedem Harne bei Anwendung dieser Probe eine Reduktion statt. Es kommt allerdings gewöhnlich nicht zu einer Ausscheidung von Kupferoxydul; bei Zusatz von viel Alkali und zu viel Kupfersulfat kann aber dies sich ereignen, und bei unvorsichtigem Arbeiten kann deshalb der weniger Geübte bisweilen in einem normalen Harne ein scheinbar positives Resultat erhalten. Andererseits enthält jeder Harn Stoffe, nämlich das Kreatinin und das aus dem Harnstoffe entstandene Ammoniak, welche bei

Gegenwart von nur wenig Zucker das Kupferoxydul in Lösung halten können, und aus diesem Grunde kann auch der weniger Geübte in anderen Fällen leicht eine kleine Zuckermenge im Harne übersehen.

Die Empfindlichkeit der Trommerschen Probe kann allerdings durch ein von Worm Müller[1]) ausgearbeitetes Verfahren erhöht werden. Da man aber nach diesem, recht umständlichen und zeitraubenden Verfahren in hochgestellten Harnen kleine Zuckermengen bisweilen nicht nachweisen kann, da es ferner in solchen Harnen gesunder Personen leicht zweideutige Resultate gibt und da es endlich, wie Schöndorff gezeigt hat, infolge seiner grossen Empfindlichkeit in zahlreichen Fällen den physiologischen Zuckergehalt des Harnes ganz gesunder Personen angibt, ist es nach der Ansicht des Verfassers nicht dem Arzte zu empfehlen. Bang und Bohmansson[2]) haben ebenfalls in neuester Zeit die Unzuverlässigkeit dieser Probe gezeigt. Probe von Worm-Müller.

Die Alménsche Wismutprobe, welche allgemein aber weniger richtig die Nylandersche Probe genannt wird, führt man mit der oben S. 203 angegebenen alkalischen Wismutlösung aus. Zu jeder Probe nimmt man 10 ccm Harn, setzt 1 ccm Wismutlösung zu und kocht 2 bis 3 oder höchstens 5 Minuten. Bei Gegenwart von nicht sehr kleinen Zuckermengen wird der Harn dabei erst dunkler gelb oder gelbbraun. Dann wird er immer dunkler, trübt sich, wird schwarzbraun oder fast schwarz und undurchsichtig. Nach kürzerer oder längerer Zeit setzt er einen schwarzen Bodensatz ab, die obenstehende Flüssigkeit klärt sich allmählich, bleibt aber gelb oder gelbbraun gefärbt. Bei Gegenwart von nur sehr wenig Zucker wird die Harnprobe nicht schwarz oder schwarzbraun sondern nur dunkler gefärbt, und bisweilen sieht man erst nach längerer Zeit am oberen Rande des Phosphatniederschlages einen dunklen oder schwarzen, feinen Saum (von Wismut?). Bei Gegenwart von viel Zucker kann man ohne Schaden eine grössere Menge des Reagenzes zusetzen. In einem zuckerarmen Harne muss dagegen von der obigen Reagenzlösung auf je 10 ccm Harn nur 1 ccm zugesetzt werden. Die Alménsche Wismutprobe.

Kleine Eiweissmengen können das Auftreten der Reaktion verzögern und die Empfindlichkeit der Probe herabsetzen. Grössere Eiweissmengen können durch die Entstehung von Schwefelwismut eine Täuschung veranlassen, und das Eiweiss, wenn solches vorhanden ist, muss also immer vorerst entfernt werden. Die Angabe von Bechhold, dass Quecksilberverbindungen im Harne die Probe stören sollen, hat Zeidlitz[3]) bei richtiger Ausführung der Probe nicht bestätigen können. Diejenigen Fehlerquellen, welche bei der Trommerschen Probe durch die Gegenwart von Harnsäure und Kreatinin bedingt werden, fallen bei Anwen- Wismutprobe.

[1]) Über die Ausführung und Brauchbarkeit dieser Probe vergl. man E. Pflüger in seinem Arch. **105** u. **116**; Hammarsten ebenda **116** und Zeitschr. f. physiol. Chem. **50**.

[2]) Schöndorff, Pflügers Arch. **121**; Bohmansson, Bioch. Zeitschr. **19**.

[3]) Bechhold, Zeitschr. f. physiol. Chem. **46**; Zeidlitz, Upsala Läkaref. Förh. (N. F.) **11** (Hammarsten-Festschr.).

dung dieser Probe weg. Die Wismutprobe ist ausserdem leichter auszuführen und ist aus diesen Gründen dem Arzte zu empfehlen.

Ausführung.

Das lästige Stossen und Herausschleudern von Flüssigkeit vermeidet man leicht, wenn man, sobald die Probe ins Sieden gekommen ist, das Kochen oberhalb einer sehr kleinen Flamme fortsetzt und das schief gehaltene, nicht zu enge Reagenzglas leise schüttelt. Das von einigen Seiten empfohlene Erhitzen im Wasserbade längere Zeit, 15 Minuten oder mehr, ist entschieden zu verwerfen, weil die Empfindlichkeit der Probe dadurch so sehr gesteigert wird, dass sie schon einen physiologischen Zuckergehalt von 0,02 p. c. angibt.

Wenn der Gehalt des Harnes an Zucker nicht kleiner als 0,1 p. c. ist, erhält man regelmässig eine unzweideutige Reaktion, wenn man die Probe erst 2—3 Minuten kocht und dann 5 Minuten ruhig stehen lässt. Die Phosphatfällung ist dann schwarz oder fast schwarz. Zum Nachweis von kleineren Zuckermengen, bis zu 0,05 p. c., muss man in der Regel etwas länger, gegen 5 Minuten, kochen.

Der Wert dieser Probe liegt darin, dass man mit ihr kleine Zuckermengen, bis zu 0,1 p. c. oder etwas darunter, nicht übersieht und dass man also, wenn die Reaktion negativ ausfällt, den Harn als in klinischem Sinne zuckerfrei betrachten kann. Dagegen hat auch diese Probe mit der Trommerschen Probe gemeinsam, dass sie eine Reduktionsprobe ist und dass sie folglich ausser dem Zucker auch gewisse andere reduzierende Stoffe anzeigen kann. Solche Stoffe sind z. B. gewisse gepaarte Glukuronsäuren, welche im Harne erscheinen können. Nach dem Gebrauche von vielen Arzneimitteln, wie Rheum, Senna, Antipyrin, Salol, Terpentinöl u. a., hat man ebenfalls mit der Wismutprobe positive Ausschläge erhalten. Hieraus folgt, dass man, besonders wenn die Reduktion nicht sehr stark ist, mit dieser Probe nie ohne weiteres sich begnügen darf.

Die Wismutprobe. Beweiskraft derselben.

Nach Bohmansson und Bang[1]) soll aber diese Probe völlig zuverlässig werden, wenn man etwa 10 ccm Harn mit 1/5 Vol. 25prozentiger HCl und ca. 1 Vol. feuchter Tierkohle (oder 1/2 Vol. trockener) versetzt, ca. 1 Minute schüttelt und danach filtriert. Das Filtrat wird nach dem Neutralisieren mit ein paar ccm Natronlauge zu der Alménschen Probe verwendet. Von der Tierkohle werden die störenden, reduzierenden Substanzen, nicht aber der Zucker aufgenommen.

Die Gärungsprobe. Bei Anwendung dieser Probe kann man auf verschiedene Weise verfahren, je nachdem die Wismutprobe einen schwachen oder starken Ausschlag gegeben hat. War die Reduktion ziemlich stark, so kann man den Harn mit Hefe versetzen und aus der entwickelten Kohlensäure auf die Anwesenheit von Zucker schliessen. In diesem Falle versetzt man den sauren, widrigenfalls mit ein wenig Weinsäure schwach angesäuerten Harn mit Presshefe oder mit Hefe, welche vorher durch Dekantation mit Wasser gewaschen worden ist, und führt dann den mit Hefe versetzten Harn (etwa 1 g Hefe auf je 10 ccm Harn) in eine Schröttersche Gaseprouvette oder in einen Lohnsteinschen Saccharimeter (vergl. unten) über. In dem Masse wie die Gärung fortschreitet, sammelt sich Kohlensäure oben in der Röhre an, während eine

Die Gärungsprobe.

[1]) Bioch. Zeitschr. 19.

entsprechende Menge Flüssigkeit verdrängt wird. Der Kontrolle halber muss man jedoch in diesem Falle zwei andere, ganz ähnliche Proben anordnen, die eine mit normalem Harn und Hefe, um die Grösse der dabei regelmässig stattfindenden Gasentwickelung kennen zu lernen, und die andere mit Zuckerlösung und Hefe, um die Wirksamkeit der Hefe zu konstatieren. Bei einer Temperatur von 34—36° C ist die Gärung nach Victorow[1]) in 6 Stunden vollständig abgeschlossen. Gärungsprobe.

Hat man dagegen mit der Wismutprobe nur eine schwache Reduktion erhalten, so kann man aus dem Ausbleiben einer Kohlensäureentwickelung, bezw. aus dem Auftreten einer sehr unbedeutenden Gasentwickelung, keine ganz sicheren Schlüsse ziehen. Der Harn absorbiert nämlich bedeutende Mengen Kohlensäure, und bei Gegenwart von nur geringfügigen Mengen Zucker kann deshalb auch die Gärungsprobe in der oben angegebenen Form, wenigstens für den weniger Geübten, etwas unsicher ausfallen. Man kann für solche Fälle auf folgende Weise verfahren. Man versetzt den sauren, bezw. mit ein wenig Weinsäure angesäuerten Harn mit Hefe, deren Wirksamkeit man durch eine besondere Probe mit Zuckerlösung kontrolliert, und lässt ihn dann wie oben bei 34—36° C mindestens 6 Stunden stehen. Nach dieser Zeit prüft man wiederum mit der Wismutprobe, und falls die Reaktion nun negativ ausfällt, ist die Gegenwart von Zucker anzunehmen. Fällt die Reaktion dagegen fortwährend positiv aus, so ist damit — wenn die Hefe kräftig wirkend war — die Gegenwart von anderen reduzierenden, gärungsunfähigen Stoffen bewiesen. Gärungsprobe.

Bei Anstellung der Gärungsprobe hat man immer darauf zu achten, dass der Harn sowohl vor wie nach der Gärung sauer reagiert. Ist die Reaktion während der Gärung alkalisch geworden (alkalische Gärung), so ist der Versuch als misslungen zu verwerfen. Die Gefässe soll man also genau reinigen und vor der Verwendung stark erhitzen. Der Sicherheit halber kann man auch den Harn vor der Gärung aufkochen[2]). Gärungsprobe.

Wenn man über ein vorzügliches Polariskop verfügt, darf man nie unterlassen, das Resultat der Gärung durch Bestimmung der Rotation vor und nach der Gärung zu kontrollieren. Auch die Phenylhydrazinprobe leistet in vielen, sonst zweifelhaften Fällen gute Dienste bei der Prüfung des Harnes auf Zucker.

Die Phenylhydrazinprobe. Nach v. Jaksch führt man diese Probe in folgender Weise aus. In einer Eprouvette, die 6—8 ccm Harn enthält, werden zwei Messerspitzen voll salzsauren Phenylhydrazins und drei Messerspitzen voll essigsauren Natriums gebracht und, wenn sich die zugesetzten Salze beim Erwärmen nicht gelöst hatten, noch etwas Wasser hinzugefügt. Das Gemisch wird in der Eprouvette in kochendes Wasser gesetzt und im kochenden Wasserbade einige Zeit erwärmt. Dann wird die Eprouvette in ein mit kaltem Wasser gefülltes Becherglas gebracht. Bei Gegenwart von nicht zu wenig Zucker erhält Phenylhydrazinprobe.

[1]) Pflügers Arch. **118**.

[2]) Über die Ausführung der Gärungsprobe und einige Fehlerquellen bei derselben vergl. man übrigens Salkowski, Berlin. klin. Wochenschr. 1905 (Ewald-Festnummer) und Pflüger in seinem Arch. Bd. **105** u. **111**.

man einen gelben, kristallinischen Niederschlag. Handelt es sich um sehr geringe Mengen Zucker, so bringt man die Probe in ein Spitzglas und untersucht das Sediment. Man findet dann in diesem wenigstens einzelne Phenylglukosazonkristalle, während das Vorkommen von kleineren und grösseren gelben Plättchen oder stark lichtbrechenden, braunen Kügelchen für Zucker nicht beweisend ist. Diese Reaktion ist in den meisten Fällen sehr verlässlich, und man soll mit ihr noch einen Zuckergehalt von 0,03 p. c. nachweisen können (ROSENFELD, GEYER)[1]). In zweifelhaften Fällen ist es indessen notwendig, die Natur des Niederschlages näher zu untersuchen. Zu dem Ende löst man eine grössere Menge davon in heissem Alkohol, filtriert, setzt dem Filtrate Wasser zu und kocht den Alkohol weg. Noch besser ist es, nach NEUBERG, den Niederschlag in etwas Pyridin zu lösen und durch Zusatz eines weniger guten Lösungsmittels, wie Benzol, Ligroin oder Äther, in Kristallen wieder auszufällen. Erhält man nun die gelben Kristallnadeln von dem Schmelzpunkte 204—205° C, so ist die Probe für die Gegenwart von Glukose entscheidend. Man darf jedoch nicht übersehen, dass die Fruktose dasselbe Osazon wie die Glukose gibt und dass also eine weitere Untersuchung in gewissen Fällen notwendig werden kann.

Die Phenylhydrazinprobe.

Einfach, praktisch und zugleich von hinreichender Empfindlichkeit soll die folgende Modifikation der Phenylhydrazinprobe nach A. NEUMANN sein. 5 ccm Harn versetzt man mit 2 ccm einer mit Natriumazetat gesättigten Essigsäure von 30 p. c., fügt 2 Tropfen reines Phenylhydrazin hinzu und kocht in dem Reagenzglase auf 3 ccm ein. Nach raschem Abkühlen erwärmt man noch einmal und lässt nun langsam erkalten. Nach 5—10 Minuten erhält man schön ausgebildete Kristalle, selbst bei Gegenwart von nur 0,02 p. c. Zucker. Nach der Erfahrung des Verfs. gibt indessen diese Modifikation selbst bei Gegenwart von 0,1 p. c. Zucker in hochgestellten Harnen nicht immer eine sichere Reaktion. Ein anderes, ebenfalls einfaches Verfahren rührt von SALKOWSKI[2]) her.

Modifikation von Neumann.

Über den Wert der Phenylhydrazinprobe ist übrigens ziemlich viel gestritten worden, und man hat gegen dieselbe namentlich die Einwendung gemacht, dass auch die Glukuronsäuren ähnliche Niederschläge geben könnten. Nach HIRSCHL ist eine Verwechselung mit Glukuronsäure nicht zu befürchten, wenn man nicht zu kurze Zeit (eine Stunde) im Wasserbade erwärmt. KISTERMANN findet indessen diese Vorschrift ungenügend, und nach ROOS gibt die Phenylhydrazinprobe im Menschenharn immer ein positives Resultat, was mit der Erfahrung von E. HOLMGREN[3]) und Verf. gut übereinstimmt. Beweisend für einen nicht physiologischen Zuckergehalt ist die Probe nur, wenn aus nur wenigen ccm (etwa 5 ccm) Harn eine ziemlich reichliche Kristallisation erhalten wird. Eine zu grosse Verschärfung der Empfindlichkeit ist nicht zu empfehlen.

Die Probe von RUBNER führt man in folgender Weise aus. Der Harn wird mit konzentrierter Bleizuckerlösung im Überschuss gefällt und das Filtrat vorsichtig mit nur soviel Ammoniak versetzt, dass ein flockiger Niederschlag entsteht. Darauf erhitzt man zum Sieden, wobei der Niederschlag bei Gegenwart von Zucker fleischfarben oder rosa wird.

Probe von Rubner.

Die Polarisationsprobe ist von hohem Werte, namentlich weil sie in vielen Fällen rasch den Unterschied zwischen Traubenzucker und anderen reduzierenden, bisweilen, wie die gepaarten Glukuronsäuren, linksdrehenden Substanzen gestattet. Bei Gegenwart von nur sehr wenig Zucker hängt jedoch der Wert dieser Untersuchungsmethode wesentlich von der Empfindlichkeit des Instru-

---

[1]) ROSENFELD, Deutsch. med. Wochenschr. 1888; GEYER, zit. nach ROOS, Zeitschr. f. physiol. Chem. **15**.

[2]) NEUMANN, Arch. f. (Anat. u.) Physiol. 1899, Suppl.; vergl. auch MARGULIES, Berlin. klin. Wochenschr. 1900; SALKOWSKI, Arbeiten aus dem pathol. Inst. Berlin 1906. Sep.

[3]) HIRSCHL, Zeitschr. f. physiol. Chem. **14**; KISTERMANN, Deutsch. Arch. f. klin. Med. **50**; ROOS l. c.; HOLMGREN, MALYs Jahresb. **27**.

mentes und der Übung des Beobachters ab. Da ein Harn, welcher die Rotation Null zeigt oder sogar schwach linksdrehend ist, 0,2 p. c. Glukose oder sogar noch mehr enthalten kann, muss diese Probe, wenn es um den Nachweis von sehr kleinen Zuckermengen sich handelt, mit der Gärungsprobe kombiniert werden. Nur wenn man über ein vorzügliches Instrument verfügt, kann man in solchen Fällen den Zucker nachweisen. Für den Arzt ist also diese Methode in vielen Fällen nicht recht brauchbar. Will man den Harn durch Fällung mit Bleizucker klären und teilweise entfärben, so muss dies bei durch Essigsäurezusatz deutlich saurer Reaktion geschehen [1]).

Polarisationsprobe.

Behufs Isolierung des Zuckers und der Kohlehydrate des Harnes überhaupt kann man die Benzoesäureester derselben nach BAUMANN darstellen. Man macht den Harn mit Natronlauge alkalisch, um die Erdphosphate auszufällen, versetzt das Filtrat auf je 100 ccm mit 10 ccm Benzoylchlorid und 120 ccm Natronlauge von 10 p. c. (REINBOLD)[2]) und schüttelt, bis der Geruch nach Benzoylchlorid verschwunden ist. Nach hinreichend langem Stehen sammelt man die Ester, zerreibt sie fein, verseift sie mit einer alkoholischen Natriumäthylatlösung in der Kälte nach der Vorschrift von BAISCH[3]) und verfährt zur Trennung der verschiedenen Kohlehydrate nach den von ihm gegebenen Angaben.

Benzoylierung.

Zur Isolierung kleiner Mengen Zuckers aus dem Harne fällt man erst mit Bleizucker, filtriert und fällt mit ammoniakalischem Bleiessig. Durch Zersetzung mit Schwefelwasserstoff kann man den Zucker in wässeriger Lösung erhalten und weiter nachweisen. Für den Nachweis und die Bestimmung sehr kleiner Zuckermengen hat SCHÖNDORFF[4]) ein auf dem Prinzipe von PATEIN und DUFAU gegründetes Verfahren — Ausfällung der Stickstoffsubstanzen durch Merkurinitrat — ausgearbeitet.

Isolierung des Zuckers.

Für den Arzt, welcher selbstverständlich besonders einfache und rasch auszuführende Proben wünscht, dürfte zum Nachweis von Zucker im Harne in erster Linie die Wismutprobe zu empfehlen sein. Wenn diese Probe negativ ausfällt, kann der Harn als in klinischem Sinne zuckerfrei betrachtet werden. Bei positivem Ausfall muss die Gegenwart von Zucker durch andere Proben, besonders durch die Gärungsprobe, kontrolliert werden.

Andere Zuckerproben, wie z. B. die Reaktion mit Orthonitrophenylpropiolsäure, Pikrinsäure, Diazobenzolsulfonsäure sind entbehrlich. Die Reaktion mit α-Naphthol, welche eine Reaktion auf Kohlehydrate im allgemeinen, auf Glukuronsäure und Muzin ist, dürfte kaum für den Arzt zu empfehlen sein. Jeder normale Harn gibt diese Probe, und erst wenn auch der mit Wasser stark verdünnte Harn die Reaktion gibt, darf man die Gegenwart von grösseren Kohlehydratmengen annehmen. In diesen Fällen kommt man aber mit anderen Proben noch sicherer zum Ziele. Die Probe erfordert peinliche Reinlichkeit und sie leidet ausserdem an der Unannehmlichkeit, dass es bisweilen schwierig ist, eine genügend reine Schwefelsäure zu erhalten. Über die Brauchbarkeit dieser Probe behufs einer annähernden Schätzung der Menge der Kohlehydrate im Harne liegen Untersuchungen von v. UDRÁNSZKY, LUTHER, ROOS und TREUPEL[5]), vor.

α-Naphtholprobe.

Quantitative Bestimmung des Zuckers im Harne. Eine solche Bestimmung kann durch Titration, durch Vergärung des Zuckers, durch Polarisation und auch in anderer Weise geschehen.

Die Titrationsmethoden basieren auf der Eigenschaft des Zuckers Metalloxyde in alkalischer Flüssigkeit zu reduzieren. Da aber die Titrationsflüssigkeiten — Kupferoxydlösung in den Methoden von FEHLING-SOXHLET, PAVY, BANG und Quecksilberoxydlösung in dem Verfahren von KNAPP — auch von anderen Harnbestandteilen reduziert werden, geben diese Reduktionsmethoden immer etwas zu hohe Werte. Bei grösserem Zuckergehalte, wie im typischen, diabetischen Harne,

Titrationsmethoden.

[1]) Vergl. H. GROSSMANN, Bioch. Zeitschr. **1**.

[2]) PFLÜGERS Arch. **91**.

[3]) Zeitschr. f. physiol. Chem. **19**.

[4]) PFLÜGERS Arch. **121**, wo auch die Arbeiten von PATEIN u. DUFAU zitiert sind.

[5]) Vergl. besonders ROOS u. TREUPEL, Zeitschr. f. physiol. Chem. **15** u. **16**.

welcher regelmässig einen geringen Prozentgehalt an normalen, reduzierenden Bestandteilen hat, ist dies nun zwar ohne wesentlichen Belang; bei geringem Zuckergehalte eines im übrigen normalen Harnes kann der Fehler dagegen, da die Reduktionsfähigkeit des normalen Harnes reichlich 5 p. m. Traubenzucker entsprechen kann (vergl. S. 709), bedeutend werden. In solchen Fällen muss die Titrierung in später anzugebender Weise mit der Gärungsmethode kombiniert werden.

Die Titrationsmethoden.

Unter den Titrationsmethoden mit Kupfersalzlösung ist die Methode von Bang die einfachste, während sie gleichzeitig ebenso zuverlässig wie irgend eine der anderen zu sein scheint. Aus dem Grunde wird sie allein hier beschrieben, während bezüglich der Titration mit Fehlings Lösung nach Soxhlet[1]) und die Titration nach Pavy und Kumagawa-Suto[2]) auf die Originalarbeiten und das Handbuch von Hoppe-Seyler-Thierfelder, 8. Auflage, 1909, hingewiesen wird.

Titrationsmethode.

Methode von Bang[3]). Das Prinzip dieser Methode besteht darin, dass man den Harn mit einer überschüssigen Menge einer Lösung von Kaliumkarbonat, Kaliumrhodanid und Kupfersulfat kocht. Es wird hierbei Kupferrhodanür gebildet, welches als farblose Verbindung in Lösung bleibt. Das überschüssige, zurückgebliebene Kupferoxyd wird durch Titration mit einer Lösung von Hydroxylaminsulfat bis zum Verschwinden der blauen Farbe bestimmt. Aus der verbrauchten Hydroxylaminmenge wird die Zuckermenge berechnet.

Methode von Bang.

Zu der Titrierung sind erforderlich: a eine Kupfersalzlösung, welche in 2 Liter 25 g Kupfersulfat enthält, und b eine Lösung mit 6,55 g reinem Hydroxylaminsulfat in 2 Liter.

Lösungen.

Die Kupferlösung wird in folgender Weise bereitet. Man löst 500 g Kaliumkarbonat, 400 g Rhodankalium und 100 g Kaliumbikarbonat in einem 2 Liter fassenden Messkolben in etwa 1200 ccm Wasser, nötigenfalls unter Erwärmen auf 50—60° C. Nach dem Abkühlen auf Zimmertemperatur setzt man zu dieser Lösung sehr langsam 150 ccm einer ebenfalls kalten, wässerigen Lösung von Kupfersulfat, welche in 150 ccm 25 g Kupfersulfat ($CuSO_4 + 5H_2O$) enthält, spült mit Wasser nach und füllt bis zur Marke auf. Nach frühestens 24 Stunden wird filtriert. Diese Lösung soll unbegrenzt haltbar sein. Die Hydroxylaminlösung bereitet man durch Lösen von 200 g Rhodankalium in einem 2-Liter Messkolben mit etwa 1500 ccm Wasser und Zumischen von einer Lösung von 6,55 g Hydroxylaminsulfat in Wasser, Nachspülen und Auffüllung bis zur Marke. Auch diese Lösung soll haltbar sein, muss aber in einer dunkel gefärbten Flasche aufbewahrt werden. Von den zwei Lösungen sollen gleiche Volumina einander genau entsprechen, was durch Titration bei Zimmertemperatur mit 50 ccm Kupferlösung (+ 10 ccm Wasser) und der Hydroxylaminlösung kontrolliert wird.

Ein Gehalt des Harnes an Eiweiss stört nicht die Reaktion, und es ist also nicht notwendig, das Eiweiss zu entfernen. Wenn man in dem Harne mehr als 3 p. c. Zucker anzunehmen hat, wird er mit einer gemessenen Menge Wasser verdünnt. Zu der Bestimmung werden jedesmal 10 ccm der zuckerhaltigen Flüssigkeit verwendet. Enthält der Harn weniger als 0,6 p. c. Zucker, so nimmt man 10 ccm; sonst werden, je nach dem Zuckergehalte, 5 bis 2 ccm des (ursprünglichen, bezw. mit Wasser vorher verdünnten) Harnes — mit Wasser bis zu 10 ccm verdünnt — in Arbeit genommen.

Vorbereitung für die Titration.

Ausführung der Bestimmung. 10 ccm der Harnflüssigkeit werden in einen Glaskolben übergeführt und mit 50 ccm der Kupferlösung versetzt. Man erhitzt dann auf einem Drahtnetz zum Sieden, kocht genau 3 Minuten, kühlt mit

[1]) Journ. f. prakt. Chem. (N. F.) **21**.

[2]) Pavy, The Physiology of the Carbohydrates, London 1894; Kumagawa u. Suto, Salkowski-Festschrift 1904; Sahli, Deutsch. med. Wochenschr. 1905.

[3]) Bioch. Zeitschr. **2** u. **11**. Vergl. ferner C. Funk, Zeischr. f. physiol. Chem. **56**, H. Jessen-Hansen, Bioch. Zeitschr. **10** und A. C. Andersen ebenda **15**.

Wasser rasch auf Zimmertemperatur ab und lässt aus einer Bürette die Hydroxylaminlösung zufliessen, bis die blaue Farbe verschwunden und die Lösung farblos oder, bei zuckerarmen Harnen, gelb geworden ist. Diese gelbe Färbung kann die Endreaktion etwas stören, so dass der weniger Geübte einen Fehler von 0,5 ccm Hydroxylaminlösung (= ca. 0,5 mg Zucker) begehen kann. Nötigenfalls kann man aber nach ANDERSEN den Harn mit Merkurnitrat entfärben. Aus der verbrauchten Hydroxylaminlösung erhält man den Zucker direkt in mg nach der folgenden Reduktionstabelle[1]). Ausführung.

Hydroxylaminlösung verbraucht	Mg Zucker	Hydroxylaminlösung verbraucht	Mg Zucker	Hydroxylaminlösung verbraucht	Mg Zucker
0,75	60,0	17,00	33,9	33,50	14,9
1,00	59,4	17,50	33,3	34,00	14,4
1,50	58,4	18,00	32,6	34,50	13,9
2,00	57,3	18,50	32,0	35,00	13,4
2,50	56,2	19,00	31,4	35,50	12,9
3,00	55,0	19,50	30,8	36,00	12,4
3,50	54,3	20,00	30,2	36,50	11,9
4,00	53,4	20,50	29,6	37,00	11,4
4,50	52,6	21,00	29,0	37,50	10,9
5,00	51,6	21,50	28,3	38,00	10,4
5,50	50,7	22,00	27,7	38,50	9,9
6,00	49,8	22,50	27,1	39,00	9,4
6,50	48,9	23,00	26,5	39,50	9,0
7,00	48,0	23,50	25,8	40,00	8,5
7,50	47,2	24,00	25,2	40,50	8,1
8,00	46,3	24,50	24,6	41,00	7,6
8,50	45,5	25,00	24,1	41,50	7,2
9,00	44,7	25,50	23,5	42,00	6,7
9,50	44,0	26,00	22,9	42,50	6,3
10,00	43,3	26,50	22,3	43,00	5,8
10,50	42,5	27,00	21,8	43,50	5,4
11,00	41,8	27,50	21,2	44,00	4,9
11,50	41,1	28,00	20,7	44,50	4,5
12,00	40,4	28,50	20,1	45,00	4,1
12,50	39,7	29,00	19,6	45,50	3,7
13,00	39,0	29,50	19,1	46,00	3,3
13,50	38,3	30,00	18,6	46,50	2,9
14,00	37,7	30,50	18,0	47,00	2,5
14,50	37,1	31,00	17,5	47,50	2,1
15,00	36,4	31,50	17,0	48,00	1,7
15,50	35,8	32,00	16,5	48,50	1,3
16,00	35,1	32,50	15,9	49,00	0,9
16,50	34,5	33,00	15,4		

Reduktionstabelle nach Bang.

Für jeden $^1/_{10}$ ccm Hydroxylaminlösung Mehrverbrauch, als in der Tabelle angeführt, wird zwischen 49,00—15,00 **0,1** mg Zucker und zwischen 15,00—1,0 **0,2** mg Zucker von dem entsprechenden Zuckerwerte subtrahiert.

Zur genauen Bestimmung des Zuckers eignet sich übrigens besonders das Verfahren von ALLIHN, namentlich in der von PFLÜGER[2]) angegebenen Modifikation. Allihns Verfahren.

Die Titrierung nach KNAPP beruht darauf, dass Quecksilberzyanid in alkalischer Lösung von dem Traubenzucker zu metallischem Quecksilber reduziert wird. Die Titrier-

[1]) Diese, mit der Genehmigung des Verlegers, hier vollständig abgedruckte Tabelle ist in dem Verlage von Julius Springer in Berlin zu folgenden Preisen zu beziehen. Bei portofreier Zusendung: für 1 Expl. M. 0,50 und für 10 Expl. M. 4.

[2]) PFLÜGERS Arch. **66**.

Titrierung nach Knapp.

flüssigkeit soll im Liter 10 g chemisch reines, trockenes Quecksilberzyanid und 100 ccm Natronlauge von dem spez. Gewicht 1,145 enthalten. Von dieser Lösung sollen, wenn man die Titrierung in der unten anzugebenden Weise ausführt (nach Worm-Müller und Otto), 20 ccm gerade 0,050 g Traubenzucker entsprechen. Verfährt man in anderer Weise, so ist der Wirkungswert der Lösung ein anderer.

Bei dieser Titrierung soll der Zuckergehalt des Harnes nicht höher als zwischen $^1/_2$ und 1 Prozent liegen, und man hat also, wenn nötig, durch einen Vorversuch den erforderlichen Verdünnungsgrad festzustellen. Etwa vorhandenes Eiweiss muss man vorerst durch Koagulation unter Essigsäurezusatz entfernen. Zur Feststellung der Endreaktion wird in der unten anzuführenden Weise auf überschüssiges Quecksilber mit Schwefelwasserstoff geprüft.

Ausführung der Titrierung.

Zur Ausführung der Titrierung lässt man in eine Kochflasche 20 ccm der Knapp-schen Flüssigkeit einfliessen und verdünnt darauf mit 80 ccm Wasser oder, wenn man Ursache hat, weniger als 0,5 p. c. Zucker im Harne zu vermuten, mit nur 40—60 ccm. Darauf erhitzt man zum Sieden und lässt dann zu der heissen Lösung den verdünnten Harn allmählich zufliessen, anfangs von 2 zu 2, nachher von 1 zu 1, von 0,5 zu 0,5, von 0,2 zu 0,2 und zuletzt von 0,1 zu 0,1 ccm. Nach jedem Zusatze lässt man wieder $^1/_2$ Minute kochen. Wenn man der Endreaktion sich nähert, so fängt die Flüssigkeit an, sich zu klären, und das Quecksilber scheidet sich mit den Phosphaten ab. Die Endreaktion führt man in der Weise aus, dass man mit einem Kapillarröhrchen einen Tropfen der obersten Flüssigkeitsschicht aufsaugt und dann durch Aufblasen auf rein weisses schwedisches Filtrierpapier fallen lässt. Den feuchten Flecken hält man darauf erst über eine Flasche mit rauchender Salzsäure und dann über eine andere mit starkem Schwefelwasserstoffwasser. Bei Gegenwart von nur minimalen Mengen Quecksilbersalz in der Flüssigkeit wird der Flecken gelblich, was am sichersten zu sehen ist, wenn man ihn mit einem zweiten Flecken vergleicht, welcher dem Schwefelwasserstoff nicht ausgesetzt gewesen ist. Die Endreaktion wird noch stärker, wenn man einen kleinen Teil der Flüssigkeit abfiltriert, mit Essigsäure ansäuert und mit Schwefelwasserstoff prüft (Otto)[1]. Da die zugesetzte Harnmenge 0,050 g Zucker enthielt, ist die Berechnung des Prozentgehaltes an Zucker unter Berücksichtigung des Verdünnungsgrades ohne weiteres leicht verständlich.

Wert der Methode.

Diese Titrierung kann sowohl bei Tageslicht wie bei künstlicher Beleuchtung ausgeführt werden. Sie ist brauchbar, selbst wenn der Zuckergehalt des Harnes sehr klein und der Gehalt an übrigen Harnbestandteilen normal ist. Sie ist leicht auszuführen, und die Titrierflüssigkeit kann ohne Zersetzung lange Zeit aufbewahrt werden (Worm-Müller und seine Schüler)[2]. Die Ansichten der verschiedenen Forscher über den Wert dieser Titriermethode sind trotzdem etwas streitig.

Bestimmung der Zuckermenge durch Gärung. Diese Bestimmung kann auf verschiedene Weise geschehen; in einfacher und zugleich in einer für den Arzt hinreichend genauen Weise kann man sie nach der Methode von Roberts ausführen. Diese Methode besteht darin, dass man das spez. Gewicht vor und nach der Gärung bestimmt. Bei der Gärung entstehen aus dem Zucker als Hauptprodukte Kohlensäure und Alkohol, und teils durch das Verschwinden des Zuckers, teils durch die Entstehung des Alkohols fällt das spez. Gewicht. Roberts hat nun gefunden, was später mehrere andere Forscher bestätigt haben (Worm-Müller u. a.), dass ein Herabsinken des spez. Gewichtes um 0,001 einem Zuckergehalte von 0,230 p. c. entspricht. Hatte also beispielsweise ein Harn vor der Gärung das spez. Gewicht 1,030 und nach derselben 1,008, so war also der Zuckergehalt $22 \times 0{,}230 = 5{,}06$ p. c.

Die Robertsche Gärmethode.

Bei der Ausführung dieser Probe muss das spez. Gewicht bei derselben Temperatur des Harnes vor und nach der Gärung bestimmt werden. Der Harn muss schwach sauer sein und wird deshalb nötigenfalls mit etwas Weinsäure schwach angesäuert. Die Wirksamkeit der Hefe muss, wenn nötig, durch eine besondere Probe kontrolliert werden. In einen Kolben, welcher zur Hälfte von dem Harne gefüllt wird, giesst man etwa 200 ccm Harn, setzt etwa 10 g in einer Portion des Harnes fein zerteilte Presshefe zu, durchmischt das Ganze, verschliesst den Kolben durch einen mit einem fein ausgezogenen, offenen Glas-

Ausführung der Gärungsprobe.

[1]) Journ. f. prakt. Chem. (N. F.) **26**.

[2]) Pflügers Arch. **16** u. **23**.

rohre versehenen Stopfen und lässt die Probe bei Zimmertemperatur oder noch besser bei 20 bis 30 à 36° C stehen. Je nach der Temperatur ist die Gärung in 10—24 Stunden beendet, wovon man sich übrigens durch die Wismutprobe überzeugen muss. Nach beendeter Gärung filtriert man durch ein trockenes Filtrum, bringt das Filtrat auf die erwünschte Temperatur und bestimmt das spez. Gewicht von neuem.

Wenn man das spez. Gewicht mit einem guten, mit Thermometer und Steigrohr versehenen Pyknometer bestimmt, soll diese Methode, wenn der Gehalt an Zucker nicht weniger als 0,4—0,5 p. c. beträgt, nach Worm-Müller ganz exakt sein, was dagegen von Budde[1]) bestritten wird. Für den Arzt ist aber die Methode in dieser Form nicht recht brauchbar. Bestimmt man dagegen das spez. Gewicht mit einem empfindlichen Aräometer, welches die Dichte bis auf die vierte Dezimalstelle abzulesen gestattet, so erhält man zwar, wegen der prinzipiellen Fehler der Methode (Budde), nicht ganz exakte Werte; aber die Fehler sind regelmässig so klein, dass die Methode praktisch brauchbar wird. Gärungsmethode.

Wenn der Gehalt des Harnes an Zucker kleiner als 0,5 p. c. ist, so kann man jedoch diese Methode nicht gebrauchen. Bei einem so niedrigen Zuckergehalte geben übrigens, wie oben hervorgehoben wurde, die Titrationsmethoden leicht fehlerhafte Resultate infolge der Reduktionsfähigkeit des normalen Harnes. Um den wahren Zuckergehalt des Harnes kennen zu lernen, ist es deshalb bei niedrigem Zuckergehalt notwendig, die Reduktionsfähigkeit des Harnes vor und nach der Vergärung mit Hefe durch Titration nach Bang oder nach Knapp zu bestimmen. Die bei zwei solchen Titrierungen gefundene Differenz, als Zucker berechnet, gibt den wahren Zuckergehalt an. Nachweis kleiner Zuckermengen.

Die Bestimmung des Zuckers durch Gärung kann auch so ausgeführt werden, dass man entweder die Kohlensäure als Gewichtsverlust bestimmt oder auch das Volumen oder den Druck der letzteren misst. Zu dem letztgenannten Zwecke sind besonders von Lohnstein[2]) Gärungssaccharometer" konstruiert worden, unter denen besonders ein „Präzisions-Gärungssaccharometer" empfohlen worden ist. Auf dem Prinzipe Lohnsteins basiert auch ein von Wagner[3]) konstruierter „Gärungs-Saccharo-Manometer", welcher gewisse Vorzüge vor dem Lohnsteinschen Apparate hat. Gärproben.

Bestimmung der Zuckermenge durch Polarisation. Diese Methode setzt voraus, dass der Harn klar, nicht zu stark gefärbt ist und vor allem neben der Glukose keine anderen, optisch wirkenden Substanzen enthält. Der Harn kann nämlich mehrere linksdrehende Substanzen, wie Eiweiss, β-Oxybuttersäure, gepaarte Glukuronsäuren, den sog. Leoschen Zucker und in seltenen Fällen Zystin, welche alle gärungsunfähig sind, enthalten. Das Eiweiss entfernt man durch Koagulation und die übrigen entdeckt man mit dem Polariskope, eventuell nach beendeter Gärung. Die gärungsfähige Fruktose wird in besonderer Weise nachgewiesen (vergl. unten) und der rechtsdrehende Milchzucker unterscheidet sich von der Glukose durch Mangel an Gärfähigkeit. Bei Anwendung von einem sehr vorzüglichen Instrumente und bei genügender Übung können mit dieser Methode sehr genaue Resultate erhalten werden. Der Wert Bestimmung mit dem Polariskope.

[1]) Roberts, The Lancet 1862; Worm-Müller, Pflügers Arch. **33** u. **37**; Budde ebenda **40** und Zeitschr. f. physiol. Chem. **13**; vergl. im übrigen Huppert-Neubauer, 10. Aufl. und Lohnstein, Pflügers Arch. **62**.

[2]) Berlin. klin. Wochenschr. **35** und Allg. med. Zentral-Ztg. 1899; F. Goldmann, Chem. Zentralbl. 1907, I, S. 1149.

[3]) Münch. med. Wochenschr. 1905.

dieser Methode liegt in praktischer Hinsicht wesentlich in der Schnelligkeit, mit welcher die Bestimmung ausgeführt werden kann. Bei Anwendung der für klinische Zwecke bestimmten Apparate ist aber die Genauigkeit nicht so gross wie bei der ohne kostspielige Apparate leicht ausführbaren Gärungsprobe. Unter solchen Umständen und da die Bestimmung durch Polarisation mit Vorteil nur von besonders geschulten Chemikern ausgeführt werden kann, dürfte bezüglich dieser Methode und der zu ihrer Anwendung erforderlichen Apparate auf ausführlichere Handbücher verwiesen werden können.

Fruktose. Fruktose (Lävulose). Linksdrehende, zuckerhaltige Harne sind von mehreren Forschern beobachtet worden, ohne dass man in früherer Zeit über die Natur des hierbei auftretenden Zuckers ganz im klaren war. In den letzten Jahren hat man indessen mehrere Fälle von „Lävulosurie“ beschrieben, und man hat ferner gefunden, dass Lävulose auch in Fällen von Diabetes im Harne neben der Glukose vorkommen kann. Die Angaben hierüber sind jedoch etwas strittig[1])

Nachweis der Fruktose. Zum Nachweis der Lävulose diene folgendes. Der Harn ist linksdrehend und die linksdrehende Substanz vergärt mit Hefe. Der Harn gibt die gewöhnlichen Reduktionsproben und das gewöhnliche Phenylglukosazon. Er gibt mit Methylphenylhydrazin das charakterische Fruktosemethylphenylosazon und er gibt auch die Seliwanoffsche Reaktion beim Erhitzen nach Zusatz von dem gleichen Volumen Salzsäure von 25 p. c. und ein wenig Resorzin. Hierbei ist zu beachten, dass man nur rasch aufkocht und nicht weiter erhitzt, weil sonst auch andere Kohlehydrate die Reaktion geben können (vergl. S. 206 und die Arbeiten von Rosin und Umber[2]). Bei Gegenwart von Fruktose tritt Rotfärbung auf; man kühlt dann rasch ab, macht mit Soda in Substanz alkalisch und schüttelt mit Amylalkohol ((Rosin) oder mit Essigäther (Borchardt) aus. Der Amylalkohol nimmt einen roten Farbstoff auf, welcher einen Streifen im Sprektrum zwischen **E** und **b**, bei stärkerer Konzentration auch einen Streifen in Blau bei **F** gibt. Der Essigäther wird bei Gegenwart von Fruktose gelb, und dieses Verfahren soll nach Borchardt zuverlässiger als dasjenige von Rosin, welches an gewissen Fehlerquellen leidet, sein. Gleichzeitige Gegenwart von Nitrit und Indikan stört die Probe, und in dem Falle entfernt man vorerst die salpetrige Säure durch Kochen des mit Essigsäure angesäuerten Harnes während 1 Minute (Borchardt). Ein Mittel, andere, die Reaktion störende Farbstoffe zu entfernen ist nach Malfatti[3]) Oxydation des Harnes mit ein wenig Salzsäure und Kaliumpermanganat.

Maltose. Maltose soll nach Lépine und Boulud und Geelmuyden[4]) bisweilen im Harne vorkommen, und Geelmuyden hat zu ihrem Nachweis neben Glukose ein Verfahren angegeben, welches in einer fraktionierten Fällung der Osazone besteht.

Laiose. Laiose hat Huppert eine von Leo[5]) in diabetischen Harnen in einigen Fällen gefundene Substanz genannt, die Leo als einen Zucker betrachtet. Die Substanz ist linksdrehend, amorph und schmeckt nicht süss sondern scharf und salzartig; sie wirkt reduzierend auf Metalloxyde, gärt nicht und gibt mit Phenylhydrazin ein nicht kristallisierendes, gelbbraunes Öl. Irgendwelche Beweise dafür, dass diese Substanz eine Zuckerart ist, liegen bis jetzt nicht vor.

---

[1]) Vergl. L. Borchardt, Zeitschr. f. physiol. Chem. **55**, W. Voit ebenda **58**.

[2]) Umber, Salkowski-Festschr. Berlin 1904; Rosin ebenda und Zeitschr. f. physiol. Chem. **38**.

[3]) Rosin l. c., Borchardt l. c., Malfatti, Zeitschr. f. physiol. Chem. **58**.

[4]) Zeitschr. f. klin. Med. **63**; Lépine u. Boulud, Compt. Rend. **132**.

[5]) Virchows Arch. **107**.

Milchzucker. Das Auftreten von Milchzucker im Harne bei Wöchnerinnen ist zuerst durch die Untersuchungen von De Sinety und F. Hofmeister bekannt und dann von anderen Forschern bestätigt worden. Nach dem Genusse von grösseren Mengen Milchzucker kann, wie oben (Kapitel 9 über die Resorption) angegeben wurde, derselbe zum Teil in den Harn übergehen. Langstein und Steinitz haben auch den Übergang von Milchzucker und auch von Galaktose[1]) in den Harn von magendarmkranken Säuglingen beobachtet. Den Übergang von Milchzucker in den Harn nennt man „Laktosurie". Milchzucker im Harne.

Der sichere Nachweis des Milchzuckers im Harne ist schwierig, indem nämlich dieser Zucker wie die Glukose rechtsdrehend ist und die gewöhnlichen Reduktionsproben gibt. Enthält der Harn einen rechtsdrehenden, die Wismutlösung reduzierenden, nicht gärenden Zucker, so ist dieser sehr wahrscheinlich Milchzucker. Hierbei ist zu beachten, dass die Gärungsprobe auf Milchzucker nach der Erfahrung von Lusk und Voit[2]) am sichersten mit rein gezüchteter Hefe (Saccharomyces apiculatus) ausgeführt wird. Von dem letztgenannten Hefepilze wird nämlich nur die Glukose, nicht aber der Milchzucker zersetzt. Führt man die Probe von Rubner nach Voit in der Weise aus, dass man nicht zum Sieden, sondern nur bis zu 80° C erhitzt, so wird die Farbe bei Gegenwart von Milchzucker nicht rot, sondern nur gelb bis braun. Ganz gesichert wird jedoch der Nachweis des Milchzuckers erst durch Isolierung desselben aus dem Harne. Dies geschieht nach einem von F. Hofmeister angegebenen Verfahren, bezüglich welches auf die Originalarbeit[1]) hingewiesen wird. Nachweis des Milchzuckers.

R. Bauer[3]) weist sowohl Galaktose wie Milchzucker im Harne nach durch Oxydation mit konzentrierter Salpetersäure, wobei Schleimsäure entsteht.

Die Reaktion von Cammidge, welche in erster Linie zur Diagnose akuter Pankreaskrankheiten empfohlen worden ist, besteht darin, dass gewisse Harne keine Phenylhydrazinreaktion direkt, sondern erst nach dem Sieden mit einer Säure geben. Die Ursache dieses Verhaltens ist nicht bekannt; in einem von K. Smolenski[4]) untersuchten Falle war die reagierende Substanz allem Anscheine nach Rohrzucker. Reaktion von Cammidge.

Pentosen. Salkowski und Jastrowitz haben zuerst in dem Harne eines Morphinisten eine Zuckerart gefunden, die eine Pentose war und ein Osazon mit dem Schmelzpunkte 159° C lieferte. Seitdem sind mehrere andere Fälle von Pentosurie bekannt geworden, und es kommen auch nach Külz und Vogel kleine Mengen Pentose nicht selten im Harne von Diabetikern wie auch im Harne von Hunden mit Pankreasdiabetes oder Phlorhizindiabetes vor[5]).

Die von Neuberg aus dem Harne bei chronischer Pentosurie isolierte Pentose war die i-Arabinose. Luzzatto hat jedoch auch einen Fall von Pentosurie studiert, wo l-Arabinose ausgeschieden wurde (vergl. S. 199). Bei der alimentären Pentosurie kann von der Pflanzennahrung stammende l-Arabinose Pentosen.

[1]) Hofmeister, Zeitschr. f. physiol. Chem. **1** (Literaturangaben). Vergl. ferner Lemaire ebenda **21**; Langstein u. Steinitz, Hofmeisters Beiträge **7**.

[2]) Carl Voit, Über die Glykogenbildung nach Aufnahme verschiedener Zuckerarten, Zeitschr. f. Biol. **28**.

[3]) Zeitschr. f. physiol. Chem. **51**.

[4]) Ebenda **60**.

[5]) Hinsichtlich der Literatur vergl. man Fussnote 1, S. 197. Man vergl. auch Blumenthal, Die Pentosurie, Deutsche Klinik 1902.

in den Harn übergehen. Das Auftreten von Pentosen im Harne nach dem Genusse von Früchten und Fruchtsäften ist wiederholt von Blumenthal und auch von v. Jaksch[1]) beobachtet worden.

Pentosehaltiger Harn.

Ein pentosehaltiger Harn wirkt reduzierend auf sowohl die Wismuth- wie die Kupferlösung, wenn auch im letzteren Falle die Reduktion nicht so rasch sondern mehr zögernd auftritt. Wenn nur Pentose vorhanden ist, gärt der Harn nicht; bei gleichzeitiger Gegenwart von Glukose können dagegen kleine Pentosemengen auch vergären. Zum Nachweis der Pentosen dient das Osozan, welches in reinem Zustande bei 166—168° C, wie man es aus dem Harne erhält dagegen bei 156—160° C schmilzt, und ferner die Phlorogluzin- bezw. Orzin-Probe (vergl. S. 198). Von diesen beiden ist die letztere unbedingt vorzuziehen, namentlich weil sie sicherer eine Verwechselung mit gepaarten Glukuronsäuren ausschliesst.

Orzinprobe.

Man kann die Orzinprobe in folgender Weise ausführen. 5 ccm Harn mischt man mit reichlich dem gleichen Volumen Salzsäure vom spez. Gewicht 1,19, setzt eine kleine Messerspitze Orzin hinzu und erhitzt zum Sieden. Sobald eine grünliche Trübung auftritt, kühlt man zur Lauwärme ab und schüttelt leise mit Amylalkohol. Die amylalkoholische Lösung wird zur spektroskopischen Untersuchung verwendet. Die Ausscheidung eines blaugrünen Farbstoffes kann übrigens schon fast an und für sich beweisend sein.

Bials Modifikation.

Bial[2]) verwendet als Reagenz eine Salzsäure von 30 p. c., welche in 500 ccm 1 g Orzin und 25 Tropfen Liquor ferri sesquichlorati enthält. 4 bis 5 ccm des Reagenzes werden zum Sieden erhitzt und darauf setzt man zu der heissen jedoch nicht siedenden Flüssigkeit einige Tropfen, höchstens 1 ccm, des Harnes hinzu. Bei Gegenwart von Pentose wird die Flüssigkeit schön grün. Normaler oder diabetischer Harn gibt diese Reaktion nicht, ebensowenig die gepaarten Glukuronsäuren. Über die Brauchbarkeit des Bialschen Reagenzes ist man jedoch nicht einig. Die Empfindlichkeit ist fast zu gross und die Gefahr einer Verwechselung mit anderen Kohlehydraten ist nicht ganz ausgeschlossen. Hinsichtlich der zahlreichen Modifikationen dieser Probe und der Reaktion von Jolles vergl. man Kap. 4 S. 199. Dasselbe gilt auch bezüglich der quantitativen Bestimmung der Pentosen (S. 198).

Heptose.

F. Rosenberger[3]) glaubt in einem Falle von Diabetes Heptose in dem Harne nachgewiesen zu haben. Sowohl nach ihm wie nach Geelmuyden[4]) sollen wahrscheinlich verschiedene noch nicht näher bekannte Zuckerarten in dem Harne von Diabetikern vorkommen können.

Gepaarte Glukuronsäuren. Einige gepaarte Glukuronsäuren, wie die Menthol- und Terpentinglukuronsäure, können im Harne spontan sich zersetzen, in welchem Falle eine Verwechselung mit Pentose leicht geschehen kann. Der Harn soll deshalb auch immer möglichst frisch untersucht werden.

Eine Verwechselung derjenigen gepaarten Glukuronsäuren, welche Kupfer- oder Wismutoxyd reduzieren, mit Glukose und Lävulose ist durch die Gärungs-

[1]) Blumenthal, Deutsch. Klin. 1902; v. Jaksch, Zentralbl. f. inn. Med. 1906.

[2]) Deutsch. med. Wochenschr. 1903; s. im übrigen Fussnote 4, S. 198.

[3]) Zeitschr. f. physiol. Chem. **49**.

[4]) Rosenberger, Zentralbl. f. inn. Med. **28**; Geelmuyden, Zeitschr. f. klin. Med. **58** u. **63**.

probe leicht zu vermeiden. Zum Unterschied von der Glukose dient auch das optische Verhalten, indem nämlich die gepaarten Glukuronsäuren regelmässig linksdrehend sind. Durch das Sieden mit einer Säure, wobei rechtsdrehende Glukuronsäure entsteht, geht die Linksdrehung in Rechtsdrehung über. Gepaarte Glukuronsäuren.

Wie die Pentosen können auch die gepaarten Glukuronsäuren die Phlorogluzinsalzsäureprobe geben. Dagegen erhält man die Orzinprobe in der Regel nicht direkt, sondern erst nach geschehener Spaltung unter Freiwerden von Glukuronsäure. Auch bei Anwendung des obengenannten Bialschen Reagenzes soll keine Gefahr einer Verwechselung von Pentosen mit gepaarten Glukuronsäuren vorliegen, welche Angabe jedoch einer weiteren Prüfung bedürftig ist. Die Pentose kann ferner als Osazon isoliert und erkannt werden. Das Vorkommen von gepaarten Glukuronsäuren im Harne ist anzunehmen, wenn der Harn nicht direkt, wohl aber nach dem Sieden mit einer Säure die Orzinsalzsäurereaktion gibt. Man kann dann ferner mit der Naphthoresorzinreaktion von B. Tollens[1]) prüfen. Zu 5 ccm Harn fügt man 0,5 ccm einer 1-prozentigen alkoholischen Naphthoresorzinlösung und 5 ccm Salzsäure (sp. Gewicht 1,19), kocht 1 Minute, lässt 4 Minuten stehen, kühlt ab und schüttelt mit Äther. Bei Gegenwart von Glukuronsäure wird der Äther violett oder blau und zeigt den oben S. 211 beschriebenen Spektralstreifen. Nachweis der Glukuronsäuren.

Zur weiteren Sicherung kann man das Verfahren v. Alfthans[2]) versuchen. Es werden 500 ccm Harn benzoyliert, und die erhaltenen Esther verseift man dann mit Natriumäthylat. Man erhält hierbei die freie und gepaarte Glukuronsäure als in Alkohol unlösliche Natriumverbindungen, während die Pentose, wenn solche vorhanden war, im alkoholischen Filtrate zurückbleibt. Auch über den Wert dieses Verfahrens liegt noch keine hinreichende Erfahrung vor.

Am sichersten verfährt man aber nach Mayer und Neuberg, wenn man den Harn mit Bleiessig fällt, den Niederschlag mit Schwefelwasserstoff zersetzt, durch Sieden mit verdünnter Schwefelsäure die gepaarte Säure zerlegt und nach der Neutralisation mit Soda mit p-Bromphenylhydrazinchlorhydrat und Natriumazetat die charakteristische Bromphenylhydrazinverbindung der Glukuronsäure (vergl. S. 211) darstellt. Von Hervieux[3]) ist dieses Verfahren etwas abgeändert worden. Nach Mayer und Neuberg.

Inosit scheint ein normaler, wenn auch nur in sehr kleiner Menge vorkommender Harnbestandteil zu sein (Hoppe-Seyler, Starkenstein[4]). Bei Diabetes insipidus wie nach reichlichem Wassertrinken kommt er infolge einer reichlicheren Ausschwemmung aus den Geweben in reichlicheren Mengen im Harne vor. Inosit.

Zum Nachweis des Inosits dient in den Hauptzügen die im Kapitel 11 S. 550 angegebene Methode mit den Abänderungen von Meillère und Starkenstein[4]).

[1]) Ber. d. d. chem. Gesellsch. **41**, S. 1788 und C. Tollens, Zeitschr. f. physiol. Chem. **56**.

[2]) Arch. f. exp. Path. u. Pharm. **47**.

[3]) Mayer u. Neuberg, Zeitschr. f. physiol. Chem. **29**, Hervieux, Compt. rend. soz. biol. **63**.

[4]) Starkenstein, Zeitschr. f. exp. Path. u. Ther. **5**, wo man die Literatur findet.

Azeton-körper.

Azetonkörper (Azeton, Azetessigsäure, β-Oxybuttersäure). Diese Stoffe, über deren Auftreten im Harne und Entstehung im Organismus zahlreiche Untersuchungen vorliegen, kommen im Harne besonders bei Diabetes mellitus, aber auch bei vielen anderen Krankheitszuständen vor[1]). Das Azeton ist nach v. Jaksch und anderen ein normaler, wenn auch nur in sehr kleiner Menge (etwa 0,01 g pro Tag) vorkommender Harnbestandteil.

Hinsichtlich des Ursprunges dieser Stoffe betrachtete man es früher als ziemlich sicher, dass derselbe wesentlich in einem vermehrten Eiweisszerfalle zu suchen sei. Als einen der verschiedenen Gründe hierfür betrachtete man das starke Ansteigen der Azeton- und Azetessigsäureausscheidung während der Inanition (v. Jaksch, Fr. Müller)[2]). Im guten Einklange mit dieser Anschauung stand auch das Vorkommen einer reichlich vermehrten Ausscheidung von Azeton- und Azetessigsäure besonders in solchen Krankheiten wie Fieber, Diabetes, Digestionsstörungen, Geisteskrankheiten mit Abstinenz und Kachexien, in welchen man eine reichlichere Einschmelzung des Körpereiweisses anzunehmen hatte. Für eine Entstehung der Azetonkörper aus Eiweiss könnte ferner der Umstand ins Feld geführt werden, dass man tatsächlich Azeton als Oxydationsprodukt aus Leim und Eiweiss erhalten hat (Blumenthal und Neuberg, Orgler)[3]).

Azetonbildung aus Eiweiss.

Viel mehr beweisend sind dagegen die Untersuchungen von Embden und seinen Mitarbeitern. Nachdem schon Embden und Kalberlah gezeigt hatten, dass die Leber ein Organ der Azetonbildung ist, haben Embden, Salomon und Schmidt[4]) durch Versuche mit isolierten Lebern gezeigt, dass Buttersäure, Oxybuttersäure, Leuzin, Tyrosin und überhaupt solche aromatische Stoffe, welche (wie Tyrosin, Phenylalanin, Phenyl-α-Milchsäure und Homogentisinsäure) einen im Körper verbrennlichen Benzolkern enthalten, in der Leber in Azeton umgewandelt werden können. Nach diesen Untersuchungen, welche von Embden und seinen Mitarbeitern weiter verfolgt und von anderen, wie Baer und Blum, Borchardt und Lange[5]), bestätigt wurden, kann kein Zweifel darüber bestehen, dass besonders das Leuzin ein kräftiger Azetonbildner ist und dass dementsprechend Azeton aus Eiweiss entstehen kann. Protamine und Histone sollen auch die Azetonausscheidung steigern können (Borchardt) oder, wie man sagt, „ketoplastisch“ wirken, und man hat deshalb anch eine Azetonbildung aus

---

[1]) Bezüglich der umfangreichen älteren Literatur über Azetonkörper wird auf v. Noorden, Lehrb. der Pathol. des Stoffwechsels, Berlin 1893, und Huppert-Neubauer, Harnanalyse, 10. Aufl., und bezüglich der neueren auf Magnus-Levy, Die Azetonkörper, Ergebn. d. inn. Med. u. Kinderheilk. I, hingewiesen.

[2]) v. Jaksch, Über Azetonurie u. Diazeturie, Berlin 1885; Fr. Müller, Ber. über die Ergebnisse des an Cetti ausgeführten Hungerversuches, Berl. klin. Wochenschr. 1887.

[3]) Blumenthal u. Neuberg, Deutsch. med. Wochenschr. 1901; Orgler, Hofmeisters Beiträge **1**.

[4]) Hofmeisters Beiträge **8**.

[5]) Embden ebenda **11**, mit Marx, Engel, Lattes u. Michaud ebenda **11**; Baer u. Blum, Arch. f. exp. Path. u. Pharm. **55** u. **56**; Borchardt ebenda **53**, mit Lange, Hofmeisters Beiträge **9**.

Arginin über die α-Aminovaleriansäure als möglich angesehen (Borchardt und Lange).

Azetonbildung.

Wenn man also die Möglichkeit einer Azetonbildung aus Eiweiss nicht leugnen kann, so gibt es aber auf der anderen Seite Beobachtungen, welche gegen die Abstammung der Azetonkörper ausschliesslich aus Eiweiss sprechen. So gibt es z. B. keinen Parallelismus zwischen Stickstoff- und Azetonkörperausscheidung beim Diabetiker, und beim Menschen besteht überhaupt keine bestimmte Beziehung zwischen Azetonausscheidung auf der einen und Stickstoff- und Schwefelausscheidung auf der anderen Seite. Die Azetonausscheidung wächst ferner beim Menschen nicht stetig mit steigenden Eiweissmengen, und die Erhöhung der letzteren über ein mittleres Mass hinaus setzt sogar die Azetonausscheidung herab (Rosenfeld, Hirschfeld, Fr. Voit)[1]).

Kohlehydrate und antiketoplastische Stoffe.

Als Material der Azetonkörperbildung können ferner nicht die Kohlehydrate in Betracht kommen. Man ist nämlich darüber einig, dass beim Menschen gerade der Auschluss der Kohlehydrate aus der Kost oder unzureichende Zufuhr bezw. Ausnutzung derselben zu Azetonkörperausscheidung in höherem oder geringerem Grade führen kann. Ähnliche Verhältnisse kommen auch sowohl im Diabetes wie beim Hungern und in den obengenannten Krankheitszuständen zur Geltung. Die gesteigerte Azetonausscheidung bei Kohlehydratmangel tritt auch bei Gesunden, bei einseitig fettreicher Kost und sonst genügender Kalorienzufuhr auf (alimentäre Azetonurie). Umgekehrt kann reichliche Zufuhr von Kohlehydraten die Ausscheidung von Azetonkörpern stark herabsetzen oder sogar zum Verschwinden bringen. Die Kohlehydrate wirken also antiketoplastisch, und eine ähnliche hemmende Wirkung haben auch einige andere Stoffe, wie Glyzerin (Hirschfeld), Weinsäure, Milchsäure und Zitronensäure (Satta), Alanin und Asparagin (Borchardt und Lange)[2]), also auch einige Stoffe (Glyzerin, Milchsäure, Alanin, Asparagin), welche eine Zuckerbildung oder vermehrte Zuckerausscheidung bewirken können.

Ursprung der Azetonkörper.

Man darf jedoch nicht übersehen, dass die Verhältnisse etwas anders beim Menschen als beim Fleischfresser liegen (Geelmuyden, Fr. Voit). Beim Hunde nimmt nämlich die Azetonausscheidung im Hunger nicht zu, sondern ab; sie wird mit steigenden Fleischmengen vermehrt, geht der Stickstoffausscheidung parallel und wird durch Kohlehydratzufuhr nicht vermindert (Fr. Voit)[3]). Trotz dieser abweichenden Verhältnisse besteht aber auch beim Hunde eine unverkennbare Beziehung zwischen Azetonkörperausscheidung und Kohlehydratstoffwechsel, indem nämlich bei ihm beim Phlorhizindiabetes die „Azidose" erst nach eingetretenem Glykogenverbrauch (Marum)[4]) auftritt.

[1]) Hirschfeld, Zeitschr. f. klin. Med. **28**; Geelmuyden, vergl. Malys Jahresb. **26** und Zeitschr. f. physiol. Chem. **23** u. **26**; Rosenfeld, Zentralbl. f. innere Med. **16**; Voit, Deutsch. Arch. f. klin. Med. **66**.

[2]) l. c. Hofmeisters Beiträge **9**, wo auch die anderen Arbeiten zitiert sind.

[3]) Vergl. Fussnote 1.

[4]) Hofmeisters Beiträge **10**.

Da also die Kohlehydrate nicht Azetonbildner sein können, bleibt als zweite Quelle der letzteren nur das Fett übrig. Zugunsten der Annahme eines solchen Ursprunges dieser Stoffe sprechen auch gewisse Fälle von Diabetes mit starker Azetonkörperausscheidung (β-Oxybuttersäure), wo, unter der Annahme einer Entstehung von Azetonkörpern aus Eiweiss, die umgesetzte Eiweissmenge zu klein war, um die Menge der Azetonkörper zu decken (Magnus-Levy). Die reichliche Azetonausscheidung beim Hungern könnte auch daher rühren, dass hierbei grösstenteils das Körperfett verbraucht wird, und man hat auch in mehreren Fällen eine enge Beziehung zwischen Fettverbrauch und Azetonkörperausscheidung gefunden. Mehrere Forscher, wie Geelmuyden, Schwarz, Waldvogel[1]), haben auch eine Vermehrung der Azetonurie durch Aufnahme von Nahrungsfett beobachtet, und gegenwärtig wird wohl auch meistens das Fett als die wichtigste Quelle der Azetonkörper betrachtet.

Fette und Azetonbildung.

Die drei im Harne auftretenden Azetonkörper sind, wie oben erwähnt, Azeton, Azetessigsäure und β-Oxybuttersäure, und die letztgenannte kann man als Muttersubstanz der zwei anderen betrachten. Wird nämlich die β-Oxybuttersäure, $CH_3 . CH(OH) . CH_2 . COOH$, in den Tierkörper eingeführt, so wird sie, wenn man sie in nicht zu grosser Menge einführt, verbrannt, während ein Überschuss in den Harn als Azetessigsäure, $CH_3 . CO . CH_2 . COOH$, übergeht. Diese letztere Säure kann auch verbrannt werden, geht aber bei reichlicherer Zufuhr z. T. in den Harn über und sie zerfällt leicht in Azeton, $CH_3 . CO . CH_3$, und CO_2. Das Azeton wird auch z. T. im Tierkörper verbrannt, z. T. wird es aber durch Nieren und besonders durch die Lungen ausgeschieden. Man könnte sich also vorstellen, dass die β-Oxybuttersäure ein physiologisches Stoffwechselprodukt sei, welches normalerweise über Azetessigsäure und Azeton vollständig abgebaut wird, und dass beim Diabetes und überhaupt bei Mangel an Kohlehydraten ihre Bildung abnorm gesteigert oder ihre Verbrennung erschwert ist, so dass als Folge hiervon in erster Linie Azeton und Azetessigsäure und in schwereren Fällen auch β-Oxybuttersäure in den Harn übergehen (Azidose).

Verhalten der Azetonkörper im tierischen Organismus.

Bezüglich der Entstehung der Azetonkörper aus Eiweiss haben die Perfusionsversuche an Lebern mit Leuzin (Embden und Engel) gezeigt, dass diese Azetonbildung in der Leber über Azetessigsäure als Zwischenstufe geschieht. Man hat also, in Übereinstimmung mit der von Baer und Blum[2]) gemachten Erfahrung, dass bei Zuckerkranken Leuzin und Isovaleriansäure die β-Oxybuttersäureausscheidung vermehren, eine β-Oxybuttersäurebildung aus dem Leuzin (über die Isovaleriansäure, $\begin{matrix} CH_3 . CH_3 \\ \diagdown\!\diagup \\ CH . \end{matrix} CH_2 . COOH$, als Zwischenstufe) als

Azetonbildung aus Eiweiss.

[1]) Magnus-Levy, Arch. f. exp. Path. u. Pharm. **42**; Geelmuyden, l. c. und Norsk Magazin for Lægevidenskaben 1900; vergl. auch Zeitschr. f. physiol. Chem. **41**; Schwarz, Deutsch. Arch. f. klin. Med. 1903; Waldvogel, Zentralbl. f. innere Med. **20**.

[2]) Arch. f. exp. Path. u. Pharm. **55** u. **56**; Embden u. Engel, Hofmeisters Beiträge **11**.

wahrscheinlich anzunehmen. Auch bei der Azetonbildung aus Tyrosin und Phenylalanin wird intermediär Azetessigsäure und also wahrscheinlich β-Oxybuttersäure gebildet (Embden und Engel).

Hinsichtlich der Azetonkörperbildung aus Fett ist zu bemerken, dass das Glyzerin antiketoplastisch wirkt und dass man also nur mit den Fettsäuren zu rechnen hat. Bezüglich des Verhaltens der letzteren zu der Azetonbildung haben Embden und Marx[1]) gefunden, dass nur solche Normalfettsäuren, welche eine gerade Anzahl Kohlenstoffatome enthalten, Azetonbildner sind, während die mit ungerader Kohlenstoffzahl in dieser Hinsicht unwirksam sind. Dies gilt wenigstens für die Säuren von der n-Dekansäure bis zu der n-Buttersäure, welch letztere ein kräftiger Azetonbildner ist. Da nun beim Diabetiker eine grössere Anzahl Oxybuttersäuremoleküle als die, welche der Anzahl der zersetzten Fettsäuremoleküle entspricht, ausgeschieden werden kann, scheint aus einem Moleküle Fettsäure mehr als ein Molekül β-Oxybuttersäure hervorzugehen. Man hat also kaum einen einfachen Abbau der Fettsäuren bis auf Buttersäure (unter wiederholter Einsetzung des Oxydationsangriffes in β-Stellung), sondern eher einen Zerfall des Fettsäuremoleküles in mehrere Glieder, die an der Bildung der β-Oxybuttersäure beteiligt sind, anzunehmen. Eine synthetische Bildung der β-Oxybuttersäure ist auch von Geelmuyden u. a., namentlich aber von Magnus-Levy als möglich angenommen worden, und zwar nach einer Hypothese von Spiro mit dem Azetaldehyde als Ausgangsmaterial. Es ist deshalb auch von Interesse, dass Friedmann[2]) in Perfusionsversuchen an Lebern gezeigt hat, dass Aldehydammoniak und in noch höherem Grade Aldol Azetonbildner sind. Man hätte also anzunehmen, dass erst eine Kondensation des Aldehydes zu Aldol stattfände, $CH_3 . COH + CH_3 . COH = CH_3 . CH(OH) . CH_2 . COH$, und dass aus dem letzteren dann durch Oxydation β-Oxybuttersäure, $CH_3 . CH(OH) . CH_2 . COOH$, gebildet würde.

Azetonbildung aus Fettsäuren.

Als Organ der Azetonkörperbildung hat man auf Grund der oben erwähnten Perfusionsversuche wenigstens in erster Linie die Leber anzunehmen, und Embden und Lattes haben gefunden, dass die azetonbildende Fähigkeit der Leber bei Hunden mit Pankreas- oder Phlorhizindiabetes viel grösser als bei normalen Tieren ist. Auf der anderen Seite hat bei Hunden und Rindern nach Embden und Michaud[3]) die Leber auch eine kräftige Azetessigsäure abbauende Wirkung. Eine ähnliche Wirkung fanden sie auch in Nieren, Muskeln und Milz von Hunden und Schweinen. Die abbauende Wirkung des lebensfrischen Organbreies ist viel stärker auf Azetessigsäure als auf Azeton.

Organ der Azetonbildung.

Azeton, C_3H_6O, Dimethylketon $= CH_3 . CO . CH_3$ ist eine dünnflüssige, wasserhelle, bei 56,3° siedende, angenehm obstähnlich riechende Flüssigkeit, welche im Diabetes sowohl dem Harne wie der Exspirationsluft einen Geruch

Azeton.

[1]) Hofmeisters Beiträge **11**.

[2]) Geelmuyden, Zeitschr. f. physiol. Chem. **23** u. **26**; Magnus-Levy, Arch. f. exp. Path. u. Pharm. **42**; Friedmann, Hofmeisters Beiträge **11**.

[3]) Embden u. Lattes, Hofmeisters Beiträge **11**; Embden u. Michaud ebenda **11**.

nach Äpfeln oder Obst erteilen kann. Das Azeton ist leichter als Wasser, mit welchem, wie auch mit Alkohol und Äther, es in allen Verhältnissen sich mischt. Die wichtigsten Azetonreaktionen sind folgende.

Die Jodoformprobe nach Lieben. Wenn man eine wässerige Lösung von Azeton mit Alkali und darauf mit etwas Jod-Jodkaliumlösung versetzt und gelinde erwärmt, so entsteht ein gelber Niederschlag von Jodoform, welcher an dem Geruche und dem Aussehen der Kriställchen (sechsseitige Täfelchen oder Sternchen) bei der mikroskopischen Untersuchung zu erkennen ist. Diese Reaktion ist zwar sehr empfindlich, aber für das Azeton nicht charakteristisch.

Die Jodoformprobe.

Die Gunningsche Modifikation der Jodoformprobe besteht darin, dass man statt der Jod-Jodkaliumlösung und des Alkalihydrates eine alkoholische Jodlösung und Ammoniak verwendet. Es tritt in diesem Falle neben Jodoform ein schwarzer Niederschlag von Jodstickstoff auf, welcher jedoch beim Stehen der Probe allmählich verschwindet, wobei das Jodoform sichtbar wird. Diese Modifikation hat den Vorzug, dass sie mit Alkohol oder Aldehyd kein Jodoform liefert. Dagegen ist sie etwas weniger empfindlich, zeigt jedoch noch 0,01 mg Azeton in 1 ccm an.

Die Quecksilberoxydprobe nach Reynolds gründet sich auf der Fähigkeit des Azetons, frisch gefälltes HgO zu lösen. Man fällt eine Quecksilberchloridlösung mit alkoholischer Kalilauge, setzt die auf Azeton zu prüfende Flüssigkeit zu, schüttelt tüchtig und filtriert. Bei Gegenwart von Azeton enthält das Filtrat Quecksilber, welches mit Schwefelammonium nachgewiesen werden kann. Diese Probe hat etwa dieselbe Empfindlichkeit wie die Gunningsche Probe; Aldehyd löst aber ebenfalls beträchtliche Mengen Quecksilberoxyd.

Die Reynoldsche Probe.

Die Nitroprussidnatriumprobe nach Legal. Versetzt man eine Azetonlösung mit einigen Tropfen frisch bereiteter Nitroprussidnatriumlösung und darauf mit Kali- oder Natronlauge, so färbt sich die Flüssigkeit rubinrot. Das Kreatinin gibt dieselbe Farbe; wenn man aber mit Essigsäure übersättigt, so wird die Farbe bei Gegenwart von Azeton karminrot oder purpurrot, bei Gegenwart von Kreatinin dagegen zunächst gelb und dann allmählich grün und blau. Parakresol gibt bei dieser Probe eine rotgelbe Farbe, die beim Ansäuern mit Essigsäure hellrosa wird und also nicht mit Azeton verwechselt werden kann. Rothera[1]) hat ein empfindliches Verfahren zur Ausführung der Probe mit Ammoniumsalz und Ammoniak angegeben.

Die Nitroprussidnatriumprobe.

Die Indigoprobe nach Penzoldt beruht darauf, dass Orthonitrobenzalhehyd in Alkalischer Lösung mit dem Azeton Indigo gibt. Eine warm gesättigte und darauf erkaltete Lösung von dem Aldehyde versetzt man mit der auf Azeton zu prüfenden Flüssigkeit und darauf mit Natronlauge. Die Flüssigkeit wird bei Gegenwart von Azeton erst gelb, dann grün und scheidet endlich Indigo ab, welcher beim Schütteln der Probe mit Chloroform von diesem mit

Indigoprobe.

[1]) Journ. of Physiol. 37.

blauer Farbe gelöst wird. Mittelst dieser Probe können 1,6 mg Azeton nachgewiesen werden.

Reaktionen von Bitto und Frommer.

Die Reaktion von BÉLA v. BITTO[1]) basiert darauf, dass eine durch Zusatz von Kaliumhydroxyd alkalisch gemachte Lösung von Metadinitrobenzol von Azeton violettrot und nach Zusatz einer organischen Säure oder Metaphosphorsäure kirschrot wird. Aldehyd gibt eine ähnliche violettrote Farbe, die nach Säurezusatz gelbrot wird. Kreatinin gibt die Reaktion nicht. Zum Nachweis des Azetons hat FROMMER[2]) folgendes Verfahren angegeben. Man versetzt 10 ccm Harn mit 1 g Kalihydrat und fügt der alkalischen Lösung 10—12 Tropfen Salizylaldehyd zu, Beim Erwärmen tritt bei Gegenwart von Azeton eine purpurrote Farbe auf.

Azetessigsäure.

Azetessigsäure, $C_4H_6O_3$, Azetylessigsäure, Diazetsäure $= CH_3 . CO . CH_2 . COOH$, ist eine farblose, stark saure Flüssigkeit, welche sich mit Wasser, Alkohol und Äther in allen Verhältnissen mischt. Beim Erhitzen, wie beim Sieden mit Wasser und besonders mit Säuren, zerfällt sie in Kohlensäure und Azeton und gibt deshalb die obengenannten Azetonreaktionen. Von dem Azeton unterscheidet sie sich dadurch, dass sie mit verdünnter Eisenchloridlösung eine violettrote oder braunrote Farbe annimmt. Zum Nachweis der Säure dienen folgende Reaktionen, welche direkt mit dem Harne ausgeführt werden können.

Gerhardts Reaktion.

Die Reaktion von GERHARDT. Man versetzt 10—15 ccm Harn mit Eisenchloridlösung so lange, als er noch einen Niederschlag gibt, filtriert vom Eisenphosphatniederschlage ab und fügt noch etwas Eisenchlorid zu. Bei Gegenwart der Säure wird die Farbe bordeauxrot. Die Farbe verblasst jedoch bei Zimmertemperatur innerhalb 24 Stunden, schneller beim Sieden (Unterschied von Salizylsäure, Phenol, Rhodanwasserstoff). Wird eine andere Portion des Harnes bei schwachsaurer Reaktion stark gekocht, wobei die Azetessigsäure zersetzt wird, so gibt diese Portion nach dem Erkalten die Reaktion nicht.

Reaktion von Arnold.

Reaktion von ARNOLD und LIPLIAWSKY. 6 ccm einer Lösung, welche in 100 ccm 1 g p-Amidoazetophenon und 2 ccm konzentrierte Salzsäure enthält, werden mit 3 ccm einer 1-prozentigen Kaliumnitritlösung gemischt und zu dem gleichen Volumen Harn gesetzt. Man fügt nun einen Tropfen konzentrierten Ammoniaks hinzu und schüttelt stark. Es entsteht eine ziegelrote Färbung. Von diesem Gemenge nimmt man darauf 10 Tropfen bis 2 ccm (je nach dem Gehalte des Harnes an Azetessigsäure), setzt 15—20 ccm Salzsäure vom spez. Gew. 1,19, 3 ccm Chloroform und 2—4 Tropfen Eisenchloridlösung hinzu und mischt langsam ohne Schütteln. Das Chloroform wird bei Anwesenheit von Azetessigsäure violett bis blau gefärbt (sonst nur gelblich oder schwach rötlich). Diese Reaktion ist viel empfindlicher als die vorige und zeigt noch 0,04 p. m. Azetessigsäure an. Grössere Mengen Azeton (nicht aber die im Harne in Betracht kommenden) sollen nach ALLARD[3]) diese Reaktion geben.

Die Reaktion von BONDI und SCHWARZ[4]). 5 ccm Harn setzt man

[1]) Annal. d. Chem. u. Pharm. **269**.

[2]) Berlin. klin. Wochenschr. 1905.

[3]) ARNOLD, Wien. klin. Wochenschr. 1899 und Zentralbl. f. inn. Med. 1900; LIPLIAWSKI, Deutsch. med. Wochenschr. 1901; ALLARD, Berl. klin. Wochenschr. 1901.

[4]) Wien. klin. Wochenschr. 1906.

Jod-Jodkaliumlösung tropfenweise hinzu, bis die Farbe orangerot geworden ist. Darauf erwärmt man gelinde und setzt, wenn die orangerote Farbe verschwindet, wieder Jodlösung zu, bis die Farbe beim Erwärmen bestehen bleibt. Dann kocht man auf, wobei der stechende Geruch von dem die Augen heftig angreifenden Jodazeton auftritt. Azeton gibt die Reaktion nicht.

Reaktion von Bondi und Schwarz.

Nachweis von Azeton und Azetessigsäure im Harne. Der Prüfung auf Azeton muss eine Prüfung auf Azetessigsäure vorangehen, und da diese Säure allmählich beim Stehen des Harnes zersetzt wird, so muss der Harn möglichst frisch untersucht werden. Bei Gegenwart von Azetessigsäure gibt der Harn die obengenannten Reaktionen. Zur Prüfung auf Azeton bei Gegenwart von Azetessigsäure macht man den Harn erst schwach alkalisch und schüttelt ihn dann behutsam in einem Scheidetrichter mit alkohol- und azetonfreiem Äther. Den abgehobenen Äther schüttelt man darnach mit etwas Wasser, welches das Azeton aufnimmt, und prüft dann das Wasser.

Bei Abwesenheit von Azetessigsäure kann man direkt auf Azeton prüfen. Dies kann im Harne direkt mit der Probe von Penzoldt oder Legal geschehen. Diese Untersuchung, welche eigentlich nur zur vorläufigen Orientierung dient, gelingt jedoch nur, wenn der Harn ziemlich viel Azeton enthält.

Nachweis im Harn.

Behufs sicheren Nachweises von kleinen Mengen destilliert man unter Kühlung mindestens 250 ccm des mit Schwefelsäure schwach angesäuerten Harnes. Das meiste Azeton ist in den ersten 10—20 ccm Destillat enthalten. Noch sicherer ist es, eine grosse Harnmenge zu destillieren, bis etwa $^1/_{10}$ übergegangen ist, das Destillat mit Salzsäure anzusäuern, von neuem zu destillieren und dies mehrmals zu wiederholen, wobei immer nur der zuerst übergehende Teil aufgesammelt wird. Das letzte Destillat wird zu den obigen Reaktionen verwendet[1]). Salkowski und Borchardt haben die Aufmerksamkeit darauf gelenkt, dass, bei der Destillation eines angesäuerten, zuckerhaltigen Harnes zum Nachweis oder Bestimmung des Azetons, aus dem Zucker eine jodoformbildende Substanz entstehen kann, wenn man die Destillation zu weit treibt. Nach Borchardt[2]) soll man deshalb entweder erst den Harn mit Wasser verdünnen oder durch Zutropfenlassen von Wasser aus einem Tropftrichter zu starke Einengung vermeiden.

Quantitative Bestimmung.

Die quantitative Bestimmung des Azetons (auch des aus Azetessigsäure gebildeten) geschieht durch Destillation des Harnes nach Zusatz von Essigsäure oder ein wenig Schwefelsäure. In dem Destillate kann man das Azeton nach dem Verfahren von Huppert-Messinger mit Jodkalium in Jodoform überführen und durch Titration die Menge des zur Jodoformbildung verbrauchten Jods bestimmen. Man kann auch die Eigenschaft des Azetons, mit p-Nitrophenylhydrazin in essigsaurer Lösung eine Fällung von p-Nitrophenylhydrazonazeton zu geben, zur Bestimmung des Azetons im Destillate (nach v. Ekenstein und Blanksma und S. Möller) benutzen. Bezüglich beider Verfahrungsweisen wird auf das Handbuch von Hoppe-Seyler-Thierfelder 8. Auflage S. 617 und 618 hingewiesen. Für die getrennte Bestimmung von Azeton und Azetessigsäure haben Embden und Schliep und Folin[3]) Methoden ausgearbeitet.

Oxybuttersäure.

Die **β-Oxybuttersäure**, $C_4H_8O_3 = CH_3 . CH(OH) . CH_2 . COOH$ stellt gewöhnlich einen geruchlosen Sirup dar, kann aber auch in Kristallen erhalten werden. Sie ist leicht löslich in Wasser, Alkohol und Äther. Sie ist linksdrehend, $(a)\,D = -24{,}12^0$ für Lösungen von 1—11 p. c., und sie wirkt also

---

[1]) Vergl. Salkowski, Pflügers Arch. **56**.

[2]) Hofmeisters Beiträge **8**.

[3]) Embden u. Schliep, Zentralbl. f. d. ges. Phys. u. Pathol. d. Stoffwechsels 1907. Folin, Journ. of biol. Chem. **3**.

auf die Bestimmung des Zuckers durch Polarisation störend ein. Die Säure wird weder von Bleiessig noch von ammoniakalischem Bleiessig gefällt und sie vergärt nicht. Beim Sieden mit Wasser, besonders bei Gegenwart von einer Mineralsäure, zersetzt sich die Säure in die bei 71 bis 72° C schmelzende α-Krotonsäure und Wasser: $CH_3 . CH(OH), CH_2 . COOH = H_2O + CH_3 . CH : CH . COOH$. Bei der Oxydation mit Chromsäuremischung liefert sie Azeton. Eigenschaften.

Nachweis der β-Oxybuttersäure im Harne. Ist ein mit Hefe vergorener Harn noch levogyr, so ist das Vorkommen von Oxybuttersäure wahrscheinlich. Zur weiteren Prüfung kann man nach Külz den vergorenen Harn zum Sirup verdunsten und nach Zusatz von dem gleichen Volumen konzentrierter Schwefelsäure direkt ohne Kühlung destillieren. Es wird hierbei α-Krotonsäure gebildet, welche überdestilliert und, nach starkem Abkühlen des in einem Reagenzrohre aufgefangenen Destillates, in Kristallen mit dem Schmelzpunkte + 72° C sich absetzen kann. Erhält man keine Kristalle, so schüttelt man das Destillat mit Äther und prüft den Schmelzpunkt des nach Verdunsten des Äthers erhaltenen, mit Wasser gewaschenen Rückstandes. Bezüglich der Methode von Minkowski, die Säure als Silbersalz zu isolieren, wird auf Archiv für exp. Path. und Pharm. Bd. 18 S. 35, oder Fresenii Zeitschr. Bd. 24, S. 153, verwiesen. Nachweis.

Die quantitative Bestimmung geschieht durch vollständige Extraktion der β-Oxybuttersäure mit Äther und Bestimmung der spez. Drehung. Die Extraktion kann nach Magnus-Levy (vergl. Hoppe-Seyler-Thierfelders Handbuch 8. Aufl. S. 619 und Geelmuyden, in Hammarsten-Festschr. 1906) oder nach Bergell[1]) geschehen. Andere Methoden rühren von Darmstädter, Boekelman und Bouma[2]) her. Quantitative Bestimmung.

Die Harnprobe Ehrlichs[3]). Von einer Lösung, welche im Liter 50 ccm Salzsäure und 1 g Sulfanilsäure enthält, mischt man 250 ccm mit 5 ccm einer 1/2 prozentigen Lösung von Natriumnitrit (wobei also nur wenig des wirksamen Stoffes, des Sulfodiazobenzols, gebildet wird). Bei der Ausführung der Probe versetzt man den Harn mit dem gleichen Volumen dieser Mischung und übersättigt darauf mit Ammoniak. Normaler Harn wird hierbei gelb oder nach Zusatz von Ammoniak orange (aromatische Oxysäuren können zuweilen nach einiger Zeit rote Azokörper geben, welche die oberste Schicht des Phosphatsedimentes färben). In pathologischen Harnen tritt dagegen bisweilen (und dies ist die charakteristische Diazoreaktion) primäre Gelbfärbung mit exquisiter, sekundärer Rotfärbung bei Ammoniakzusatz und Rotfärbung des Schaumes auf. Die oberste Schicht des Sedimentes wird dann grünlich. Diese Reaktion soll besonders in dem Harne Typhuskranker vorkommen (Ehrlich); über die Bedeutung der Reaktion sind jedoch die Ansichten geteilt. Macht man den Harn mit Natriumkarbonat statt mit Ammoniak alkalisch und setzt man eine frisch bereitete, mit Natriumkarbonat alkalisch gemachte Diazobenzolsulfosäurelösung hinzu, so färbt sich auch normaler Harn orange bis bordeauxrot. Die bisher bekannten normalen Harnbestandteile, welche die Diazoreaktion geben, sind die aromatischen Oxysäuren, die Antoxyproteinsäure und die von Engeland (vergl. S. 716) gefundenen Imidazolderivate. Die Ehrlichsche Harnprobe.

Eine andere Harnprobe Ehrlichs besteht darin, dass, wenn man eine salzsäurehaltige, 2prozentige Lösung von Dimethylamidobenzaldehyd in geringer Menge zu dem Harne setzt, normaler Harn schwach rot, gewisse pathologische Harne aber kirschrot gefärbt werden. Die Ursache dieser Reaktion ist nicht hinreichend bekannt; nach Neubauer scheint sie aber in naher Beziehung zu dem Urobilinogen zu stehen. Nach Fleischkost ist sie nach Herter[4]) verstärkt.

[1]) Zeitschr. f. physiol. Chem. **33**.

[2]) Darmstaedter ebenda **37**; Boekelman u. Bouma, vergl. Malys Jahresb. **31**.

[3]) Ehrlich, Zeitschr. f. klin. Med. **5**. Vergl. auch Clemens, Deutsch. Arch. f. klin. Med. **63** (Literatur). Kutscher u. Engeland, Fussnote 3, S. 716.

[4]) Vergl. Pröscher, Zeitschr. f. physiol. Chem. **31** und Clemens, Deutsch. Arch. f. klin. Med. **71**; Neubauer, Zentralbl. f. Physiol. **19**. S. 145; Herter, Journ. of biol. Chem. **4**.

Rosenbachs Harnprobe.

Die sog. ROSENBACHsche Harnprobe, bei welcher der Harn beim Sieden unter Zusatz Tropfen um Tropfen von Salpetersäure burgunderrot wird und beim Schütteln einen blauroten Schaum zeigt, beruht auf der Entstehung von Indigosubstanzen, besonders Indigorot [1]).

Fett im Harne. Chylurie nennt man die Absonderung eines Harnes, welcher durch sein Aussehen und seinen Fettreichtum dem Chylus ähnlich ist. Er enthält ausserdem regelmässig Eiweiss, oft auch Fibrin. Die Chylurie kommt am häufigsten in den Tropenländern vor. Lipurie, d. h. die Ausscheidung von Fett mit dem Harne, kann teils mit teils ohne Albuminurie bei anscheinend gesunden Personen, bei Schwangeren und ferner in gewissen Krankheiten, wie bei Diabetes, Phosphorvergiftung und Fettentartung der Nieren vorkommen.

Chylurie und Lipurie.

Das Fett erkennt man gewöhnlich leicht mit dem Mikroskope. Man kann es auch mit Äther ausschütteln, und unter allen Umständen kann man es durch Eindampfen des Harnes zur Trockne und Extraktion des Rückstandes mit Äther nachweisen.

Cholesterin ist auch mitunter bei Chylurie und in einigen anderen Fällen im Harne gefunden worden.

Aminosäuren. Leuzin und Tyrosin sind nach älteren Methoden schon wiederholt im Harne, besonders bei akuter gelber Leberatrophie, bei akuter Phosphorvergiftung, schwerem Typhus und schweren Pocken gefunden worden. Nachdem man in der Anwendung von β-Naphthalinsulfochlorid eine Methode zum Nachweis der Aminosäuren gefunden hat, ist der Nachweis von Aminosäuren nicht nur in normalem Harn (Glykokoll vergl. S. 715), sondern auch in pathologischen Harnen wiederholt geführt worden [2]).

Aminosäuren.

Zystin (vergl. S. 144). Im normalen Harne soll nach BAUMANN und GOLDMANN [3]) eine dem Zystin ähnliche Substanz in sehr kleiner Menge sich vorfinden. In grösseren Mengen kommt diese Substanz im Hundeharn nach Vergiftung mit Phosphor vor. Das Zystin selbst ist dagegen mit Sicherheit nur, und zwar ziemlich selten, in Harnkonkrementen und im pathologischen Harne, aus welchem es als Sediment sich ausscheiden kann, gefunden worden. Die Zystinurie kommt öfter bei Männern als bei Weibern vor. In dem Harne bei Zystinurie haben BAUMANN und UDRÁNSZKY die zwei Diamine, das Kadaverin (Pentamethylendiamin) und das Putreszin (Tetramethylendiamin), welche bei der Eiweissfäulnis entstehen, gefunden. Dieselben Diamine fanden sie bei der Zystinurie in dem Darminhalte, während Diamine in demselben unter normalen Verhältnissen nicht vorkommen. Die Verfasser nahmen deshalb an, dass zwischen der Diaminbildung im Darme durch eine eigentümliche Fäulnis bei der Zystinurie und dieser letzteren selbst vielleicht ein gewisser Zusammenhang bestehen könnte. Dies ist aber wenig wahrscheinlich, und die Zystinurie ist, wie man allgemein annimmt, eher eine Anomalie des Eiweissstoffwechsels, bei welcher das Zystin aus unbekannten Gründen nicht wie gewöhnlich abgebaut wird. Auffallend erscheint es hierbei, dass das Zystin des Nahrungseiweisses durch den Harn ausgeschieden wird, während dagegen der Zystinuriker, wenigstens bisweilen, das als solches eingeführte Zystin quantitativ umsetzen kann [4]). Die Zystinurie kann übrigens sowohl ohne wie mit Diaminen im Harne auftreten,

Zystinurie.

---

[1]) Vergl. ROSIN in VIRCHOWs Arch. **123**.

[2]) Vergl. IGNATOWSKI, Zeitschr. f. physiol. Chem. **42**; ABDERHALDEN u. SCHITTENHELM ebenda **45**; ABDERHALDEN u. BARKER ebenda **42**. Vergl. auch Fussnoten 3 u. 4 S. 715.

[3]) BAUMANN, Zeitschr. f. physiol. Chem. **8**. Hinsichtlich der Literatur über Zystinurie vergl. man BRENZINGER ebenda **16**; BAUMANN u. GOLDMANN ebenda **12**; B. u. UDRÁNSZKY ebenda **13**; STADTHAGEN u. BRIEGER, Berl. klin. Wochenschr. 1889; CAMMIDGE u. GARROD, Journ. of Pathol. u. Bacter. 1900 (Literatur über Diamine im Harne u. Fäzes); LOEWY u. NEUBERG, Bioch. Zeitschr. **2**; WOLF u. SCHAFFER, Journ. of biol. Chem. **4**.

[4]) Vergl. WOLF u. SCHAFFER, Fussnote 3.

und nur selten werden Diamine sowohl im Harne wie in den Fäzes gefunden, was vielleicht daher rührt, dass die Diamine, wie in einem Falle von CAMMIDGE und GARROD[1]), nur zeitweise in den Fäzes vorkommen. Die Eigenschaften und Reaktionen des Zystins sind schon in einem vorigen Kapitel (S. 145 und 146) abgehandelt worden.

Aus Zystinsteinen stellt man das Zystin leicht dar durch Lösung in Alkalikarbonat, Ausfällung mit Essigsäure und Wiederauflösung in Ammoniak. Bei der spontanen Verdunstung des letzteren scheidet sich das Zystin kristallinisch aus. Das im Harne gelöste Zystin weist man bei Abwesenheit von Eiweiss und Schwefelwasserstoff durch Sieden mit Alkali und Prüfung mit Bleisalz oder Nitroprussidnatrium nach. Zur Isolierung des im Harne gelösten Zystins säuert man den Harn mit Essigsäure stark an. Den nach 24 Stunden gesammelten, zystinhaltigen Niederschlag digeriert man mit Salzsäure, von welcher Zystin und Kalziumoxalat, nicht aber die Harnsäure, gelöst werden. Man filtriert, übersättigt das Filtrat mit Ammoniumkarbonat und behandelt den Niederschlag mit Ammoniak, welches das Zystin löst, das Kalziumoxalat dagegen ungelöst hinterlässt. Man filtriert wiederum und fällt mit Essigsäure. Das gefällte Zystin erkennt man mit dem Mikroskope und an den obengenannten Reaktionen. Als Sediment erkennt man das Zystin mit dem Mikroskope. Man muss es jedoch durch Auflösung in Ammoniak und Ausfällung mit Essigsäure reinigen und näher untersuchen. Spuren von gelöstem Zystin kann man durch Darstellung von Benzoylzystin nach BAUMANN und GOLDMANN isolieren. Zum Nachweis und zur Bestimmung des Zystins kann man, wie es scheint mit Vorteil, das Verfahren von GASKELL[2]) benutzen welches darin besteht, dass man den mit Ammoniak und Chlorkalzium von Oxalat und Phosphaten befreiten Harn mit dem gleichen Volumen Azeton versetzt und mit Essigsäure ansäuert. Die ausgefällten, in Wasser mit Ammoniak gelösten Kristalle werden durch neue Fällung in derselben Weise gereinigt.

Darstellung und Nachweis des Zystins.

VII. Harnsedimente und Harnkonkremente.

Als Harnsediment bezeichnet man den mehr oder weniger reichlichen Bodensatz, welchen der gelassene Harn nach und nach absetzt. Dieser Bodensatz kann teils organisierte und teils nichtorganisierte Bestandteile enthalten. Die ersteren, welche Zellen verschiedener Art, Hefepilze, Bakterien, Spermatozoen, Harnzylinder u. dergl. sind, müssen Gegenstand der mikroskopischen Untersuchung werden, und die folgende Darstellung kann also nur auf die nicht organisierten Sedimente sich beziehen.

Harnsedimente.

Wie schon oben (S. 639) erwähnt, kann der Harn gesunder Individuen zuweilen schon beim Harnlassen von Phosphaten trübe sein oder nach einiger Zeit durch ausgeschiedene Urate (Sedimentum lateritium) trübe werden. In der Regel ist der eben gelassene Harn klar und nach dem Erkalten zeigt er nur ein leichtes Wölkchen (Nubecula), welches aus Harnmukoid, einzelnen Epithel-

[1]) l. c. Fussnote 2 S. 778.

[2]) J. F. GASKELL. Journ. of Physiol. **36**.

zellen, Schleimkörperchen und Uratkörnchen besteht. Lässt man den sauren Harn stehen, so kann er jedoch nach und nach verändert werden; er wird dunkler und setzt ein aus Harnsäure oder harnsauren Salzen und bisweilen auch aus Kalziumoxalatkristallen bestehendes Sediment ab, in welchem auch Hefepilze und Bakterien zuweilen zu sehen sind. Als Ursache dieser Veränderung, welche von früheren Forschern „saure Harngärung“ genannt wurde, betrachtet man allgemein eine Umsetzung des zweifach sauren Alkaliphosphates mit den Uraten des Harnes. Hierbei entsteht einfach saures Phosphat und je nach Umständen stärker saure Urate oder freie Harnsäure oder ein Gemenge von beiden [1]).

Saure Harngärung.

Früher oder später, bisweilen erst nach mehreren Wochen, verändert sich jedoch die Reaktion des ursprünglich sauren Harnes; sie wird neutral oder alkalisch. Der Harn ist nun in die „alkalische Gärung“ übergegangen, welche darin besteht, dass der Harnstoff durch niedere Organismen, den Micrococcus ureae, das Bacterium ureae und auch andere Bakterien in Kohlensäure und Ammoniak zersetzt wird. Aus dem Micrococcus ureae hat Musculus [2]) ein in Wasser lösliches, Harnstoff spaltendes Enzym, Urease, isolieren können. Während der alkalischen Gärung können auch flüchtige Fettsäuren, besonders Essigsäure, hauptsächlich durch eine Gärung der Kohlehydrate des Harnes entstehen (Salkowski) [3]). Eine Gärung, durch welche Salpetersäure zu salpetriger Säure reduziert wird, und eine andere, bei welcher Schwefelwasserstoff entsteht, kommen auch bisweilen vor.

Alkalische Gärung.

Ist die alkalische Gärung nur so weit vorgeschritten, dass die Reaktion neutral geworden ist, so findet man in dem Sedimente oft Reste von Harnsäurekristallen, bisweilen mit prismatischen Kristallen von Alkaliurat besetzt, dunkelgefärbte Kügelchen von Ammoniumurat, oft auch Kalziumoxalatkristalle und zuweilen auch kristallisiertes Kalziumphosphat. Besonders charakteristisch für die alkalische Gärung sind Kristalle von Ammoniummagnesiumphosphat (Trippelphosphat) und die Ammoniumuratkügelchen. Bei der alkalischen Gärung wird der Harn blasser und oft mit einer dünnen Haut überzogen, welche amorphes Kalziumphosphat mit glitzernden Trippelphosphatkristallen und zahllose Mikroorganismen enthält.

Die alkalische Harngärung.

Nicht organisierte Sedimente.

Harnsäure. Die Harnsäure kommt im sauren Harne als gefärbte Kristalle vor, welche teils an ihrer Form und teils an ihrer Eigenschaft, die Murexidprobe zu geben, erkenntlich sind. Beim Erwärmen des Harnes werden sie nicht gelöst. Bei Zusatz von Alkalilauge zu dem Sedimente lösen sich die Kristalle dagegen, und wenn man einen Tropfen dieser Lösung auf dem Objekt-

Harnsäure.

[1]) Vergl. Huppert-Neubaufr, 10. Aufl. und A. Ritter, Zeitschr. f. Biol. **35**.
[2]) Musculus, Pflügers Arch. **12**.
[3]) Salkowski, Zeitschr. f. physiol. Chem. **13**.

glase mit Salzsäure versetzt, so erhält man die mit dem Mikroskope leicht zu erkennenden kleinen Harnsäurekristalle.

Saure Urate. Dieses, nur im sauren oder neutralen Harne vorkommende Sediment ist amorph, lehmgelb, ziegelrot, rosafarbig oder braunrot. Von anderen Sedimenten unterscheidet es sich dadurch, dass es beim Erwärmen des Harnes sich löst. Es gibt die Murexidprobe und scheidet nach Zusatz von Salzsäure mikroskopisch kleine Harnsäurekristalle ab. Kristallisiertes Alkaliurat kommt selten im Harne vor und in der Regel nur in solchem, welcher infolge der alkalischen Gärung neutral, aber noch nicht alkalisch geworden ist. Die Kristalle sind denen des neutralen Kalziumphosphates ziemlich ähnlich, werden aber von Essigsäure nicht gelöst, sondern geben damit eine Trübung von kleinen Harnsäurekristallen. Urate.

Ammoniumurat kann zwar bei neutraler Reaktion, bei der alkalischen Gärung eines vorher stark sauren Harnes, in dem Sedimente vorkommen, ist aber eigentlich nur für den ammoniakalisch reagierenden Harn charakteristisch. Das Sediment besteht aus gelb- oder braungefärbten, runden, häufig mit stachelförmigen Prismen besetzten und infolge hiervon stechapfelähnlichen, ziemlich grossen Kugeln. Es gibt die Murexidprobe. Von Alkalien wird es unter Ammoniakentwickelung gelöst und nach Zusatz von Salzsäure scheiden sich aus der Lösung Harnsäurekristalle ab. Ammonium-urat.

Kalziumoxalat kommt als Sediment am häufigsten als kleine, glänzende, stark lichtbrechende Quadratoktaeder vor, welche bei mikroskopischer Besichtigung an die Form eines Briefkouvertes erinnern. Die Kristalle können wohl nur mit kleinen, nicht völlig ausgebildeten Kristallen von Ammoniummagnesiumphosphat verwechselt werden. Von diesen unterscheiden sie sich jedoch leicht durch Unlöslichkeit in Essigsäure. Das Oxalat kann auch als platte, ovale oder fast kreisrunde Scheiben mit zentraler Grube vorkommen, welche, von der Seite gesehen, sanduhrförmig sind. Oxalsaurer Kalk kann als Sediment in saurem sowohl wie in neutralem oder alkalischem Harne vorkommen. Die Menge des im Harne als Sediment sich ausscheidenden Kalziumoxalates hängt nicht nur von dem Gehalte des Harnes an diesem Salz, sondern auch von dem Säuregrade desselben ab. Das Lösungsmittel des Oxalates im Harne scheint das zweifach saure Alkaliphosphat zu sein, und mit einem grösseren Gehalte an solchem Salz kann auch mehr Oxalat in Lösung gehalten werden. Wenn, wie oben (S. 780) erwähnt, beim Stehen des Harnes aus dem zweifach sauren einfach saures Phosphat gebildet wird, kann demnach ein entsprechender Teil des Oxalates als Sediment sich ausscheiden. Kalzium-oxalat.

Kalziumkarbonat kann in reichlicher Menge als Sediment im Harne der Pflanzenfresser auftreten. Im Harne des Menschen kommt es als Sediment nur in geringer Menge vor, und zwar nur im alkalisch reagierenden Harne. Es hat entweder fast dasselbe Aussehen wie das amorphe Kalziumoxalat oder es kommt in etwas grösseren, konzentrisch gestreiften Kugeln vor. Es löst sich, zum Unterschied von dem oxalsauren Kalk, in Essigsäure unter Gasentwickelung. Kalzium-karbonat.

Es ist nicht gelb- oder braungefärbt wie das Ammoniumurat und gibt nicht die Murexidprobe.

Kalziumsulfat kommt sehr selten als Sediment in stark saurem Harne vor. Es tritt in langen, dünnen, farblosen Nadeln oder meist zu Drusen vereinigten, schief abgeschnittenen Tafeln auf.

Kalziumphosphat. Das nur im alkalischen Harne sich vorfindende Kalziumtriphosphat, $Ca_3(PO_4)_2$, ist stets amorph und kommt teils als ein farbloses, sehr feines Pulver und teils als eine aus sehr feinen Körnchen bestehende Haut vor. Von amorphen Uraten unterscheidet es sich dadurch, dass es ungefärbt ist, in Essigsäure sich löst, beim Erwärmen des Harnes aber ungelöst bleibt. Das Kalziumdiphosphat, $CaHPO_4 + 2H_2O$, kommt in neutralem oder nur sehr schwach saurem Harne vor[1]). Man findet es teils in der den Harn überziehenden, dünnen Haut und teils in dem Sedimente. Es kristallisiert in einzelnen oder sich kreuzenden oder zu Drusen angeordneten, farblosen, keilförmigen, an dem breiten Ende schief abgeschnittenen Kristallen. Von kristallisiertem Alkaliurat unterscheiden sich diese Kristalle am leichtesten dadurch, dass sie in verdünnten Säuren ohne Rückstand löslich sind und die Murexidprobe nicht geben.

Kalziumphosphate.

Ammoniummagnesiumphosphat. Trippelphosphat, phosphorsaure Ammon-Magnesia, kann zwar in amphoter reagierendem Harne bei Gegenwart einer genügenden Menge Ammonsalze sich ausscheiden, ist aber sonst für den durch alkalische Gärung ammoniakalisch gewordenen Harn charakteristisch. Die Kristalle sind so gross, dass sie mit unbewaffnetem Auge als farblose, glitzernde Punkte in dem Sedimente, an der Wand des Gefässes und in der Haut an der Oberfläche des Harnes leicht gesehen werden können. Das Salz stellt grosse, prismatische Kristalle des rhombischen Systemes (Sargdeckel) dar, welche in Essigsäure löslich sind. Amorphes Magnesiumtriphosphat, $Mg_3(PO_4)_2$, kommt neben Kalziumtriphosphat in einem durch fixe Alkalien alkalischen Harne vor. In selteneren Fällen hat man auch kristallisiertes Magnesiumphosphat, $Mg_3(PO_4)_2 + 22H_2O$, als stark lichtbrechende, längliche, rhombische Tafeln im Menschenharne (auch im Pferdeharne) beobachtet.

Trippelphosphat und Magnesiumphosphat.

Kyestein hat man eine Haut genannt, welche nach einiger Zeit auf der Oberfläche des Harnes auftritt. Diese Haut, welche früher als für den Harn Schwangerer charakteristisch angesehen wurde, enthält allerlei Elemente, wie Pilze, Vibrionen, Epithelzellen usw. Oft enthält sie auch Erdphosphate und Trippelphosphatkristalle.

Kyestein.

Als seltenere Sedimente sind zu bezeichnen: Zystin, Tyrosin, Hippursäure, Xanthin, Hämatoidin. In alkalischem Harne können auch durch eine Zersetzung der Indoxyglukuronsäure blaue Kriställchen von Indigo auftreten.

Seltenere Harnsedimente.

Harnkonkremente.

Ausser gewissen pathologischen Harnbestandteilen können an der Entstehung der Harnkonkremente sämtliche diejenigen Harnbestandteile sich beteiligen,

[1]) Über die Bedingungen für das Auftreten dieses Sedimentes im Harne vergl. man: C. Th. Mörner, Zeitschr. f. physiol. Chem. 58.

welche überhaupt als Sedimente im Harne vorkommen können. Als einen wesentlichen Unterschied zwischen einem amorphen oder kristallinischen Harnsedimente einerseits und Harngries oder grösseren Konkrementen andererseits gibt jedoch Ebstein[1]), das Vorkommen eines organischen Gerüstes in diesen letzteren an. Wie die in einem normalen, sauren, und die in einem gärenden, alkalischen Harne auftretenden Sedimente verschiedenartig sind, so sind auch die unter entsprechenden Verhältnissen auftretenden Harnkonkremente ebenfalls verschiedenartig. Harngries und Harnkonkremente.

Findet die Entstehung eines Konkrementes und der weitere Zuwachs desselben in einem unzersetzten Harne statt, so nennt man dieses primäre Steinbildung. Wenn der Harn dagegen in alkalische Gärung übergeht und das dabei gebildete Ammoniak durch Ausfällung von Ammoniumurat, Trippelphosphat und Erdphosphaten zu einer Steinbildung Veranlassung gibt, so nennt man dies sekundäre Steinbildung. Eine solche findet z. B. statt, wenn ein Fremdkörper in der Blase zu Katarrh mit alkalischer Gärung des Harnes führt. Primäre und sekundäre Steinbildung.

Man unterscheidet zwischen dem Kerne oder den Kernen, wenn solche zu sehen sind, und den verschiedenen Schichten eines Konkrementes. Die Kerne können in verschiedenen Fällen wesentlich verschiedenartig sein, nicht sehr selten bestehen sie aber aus in die Blase hinein gelangten fremden Körpern. Die Steine können ein- oder mehrkernig sein. In einer von Ultzmann gemachten Zusammenstellung von 545 Fällen von Blasensteinen bestand der Kern in 80,9 p. c. sämtlicher Fälle aus Harnsäure (und Uraten), in 5,6 p. c. aus Kalziumoxalat, in 8,6 p. c. aus Erdphosphaten, in 1,4 p. c. aus Zystin und in 3,5 p. c. aus einem fremden Körper. Kerne der Harnsteine.

Während des Zuwachses eines Konkrementes ereignet es sich oft, dass durch irgend eine Ursache statt der ursprünglich steinbildenden Substanz eine andere als eine neue Schicht sich ablagert. Ausserhalb dieser kann dann eine neue Schicht der früheren Substanz sich ablagern und so weiter. Auf diese Weise können aus einem ursprünglich einfachen Steine Konkremente mit abwechselnden Schichten verschiedenartiger Substanz, sog. zusammengesetzte Steine, entstehen. Solche Konkremente entstehen immer, wenn eine primäre Steinbildung in eine sekundäre umschlägt. Durch anhaltende Einwirkung eines alkalischen, eiterhaltigen Harnes können in einem ursprünglich primären Harnsteine die primären Bestandteile zum Teil ausgelöst und durch Phosphate ersetzt werden. Auf diese Weise entstehen sog. metamorphosierte Harnsteine. Einfache, zusammengesetzte und metamorphosierte Harnsteine.

Harnsäurekonkremente sind sehr häufig. Sie haben eine sehr wechselnde Grösse und Form. Die Grösse der Blasensteine schwankt von der einer Erbse oder Bohne zu der eines Gänseeies. Die Harnsäuresteine sind stets gefärbt, am häufigsten sind sie graugelb, gelbbraun oder blass rotbraun. Die Oberfläche ist zuweilen ganz eben und glatt, zuweilen dagegen rauh oder klein-

[1]) Ebstein, Die Natur und Behandlung der Harnsteine, Wiesbaden 1884.

höckerig. Nach den Oxalatsteinen sind die Harnsäuresteine die härtesten. Die Bruchfläche zeigt regelmässig konzentrische, ungleich stark gefärbte Schichte, welche oft schalenartig sich ablösen. Diese Steine entstehen primär. Schichte von Harnsäure wechseln bisweilen mit anderen Schichten primärer Steinbildung, am häufigsten mit Schichten von Kalziumoxalat, ab. Die nicht zusammengesetzten Harnsäuresteine hinterlassen beim Verbrennen auf dem Platinbleche fast keinen Rückstand. Sie geben die Murexidprobe, zeigen aber bei Einwirkung von kalter Natronlauge keine nennenswerte Ammoniakentwickelung.

Harnsäurekonkremente.

Ammoniumuratsteine sollen als primäre Steine bei neugeborenen oder säugenden Kindern, selten bei Erwachsenen, vorkommen. Als sekundäre Ablagerung kommt das Ammoniumurat weit häufiger vor. Die primären Steine sind klein mit einer blassgelben oder mehr dunkelgelben Oberfläche. Feucht sind sie fast teigig weich; in trockenem Zustande sind sie erdig, leicht zu einem blassen Pulver zerfallend. Sie geben die Murexidprobe und entwickeln mit Natronlauge viel Ammoniak.

Ammoniumuratsteine.

Kalziumoxalatkonkremente sind nächst den Harnsäurekonkrementen die häufigsten. Sie sind entweder glatt und klein (Hanfsamensteine) oder grösser, bis zur Grösse eines Hühnereies, mit rauher, höckeriger oder selbst mit Zacken besetzter Oberfläche (Maulbeersteine). Diese Konkremente rufen leicht Blutungen hervor, und aus diesem Grunde haben sie oft eine aus zersetztem Blutfarbstoff dunkelbraun gefärbte Oberfläche. Unter den beim Menschen vorkommenden Konkrementen sind diese die härtesten. Sie werden von Salzsäure, ohne Gasentwickelung, nicht aber von Essigsäure gelöst. Nach mässigem Erhitzen des Pulvers löst es sich dagegen in Essigsäure unter Aufbrausen. Nach hinreichend starkem Glühen reagiert das Pulver von gebildetem Ätzkalk alkalisch.

Kalziumoxalatsteine.

Phosphatsteine. Diese, welche meist aus einem Gemenge der normalen Phosphate der alkalischen Erden mit Trippelphosphat bestehen, können sehr gross werden. Sie sind in der Regel sekundär und enthalten ausserdem auch etwas Ammoniumurat und Kalziumoxalat. Aus einem Gemenge dieser drei Bestandteile, Erdphosphate, Trippelphosphat und Ammoniumurat, bestehen gewöhnlich die um einen Fremdkörper als Kern entstandenen Konkremente. Die Farbe ist wechselnd, weiss, schmutzig weiss, blassgelb, bisweilen violett oder lilafarbig (aus Indigorot). Die Oberfläche ist stets rauh. Steine aus Trippelphosphat allein sind selten. Sie sind gewöhnlich klein mit körniger oder strahlig kristallinischer Bruchfläche. Steine aus einfach saurem Kalziumphosphat sind selten. Sie sind weiss und besitzen ein schön kristallinisches Gefüge. Die Phosphatsteine sind nicht verbrennlich, das Pulver löst sich in Säuren ohne Aufbrausen, und die Lösung gibt die Reaktionen der Phosphorsäure und der alkalischen Erden. Die trippelphosphathaltigen Konkremente entwickeln nach Alkalizusatz Ammoniak.

Phosphatsteine.

Konkremente aus kohlensaurem Kalk kommen hauptsächlich bei Pflanzenfressern vor. Beim Menschen sind sie selten. Sie besitzen zumeist eine kreideartige Be-

schaffenheit und sind gewöhnlich weisslich gefärbt. Von Säuren werden sie unter Aufbrausen fast vollständig oder jedenfalls zum grössten Teil gelöst.

Zystinsteine.

Die Zystinsteine sind selten. Sie entstehen primär, sind von wechselnder Grösse, können aber die Grösse eines Hühnereies erreichen. Sie haben eine glatte oder höckerige Oberfläche, sind weiss oder mattgelb, auf dem Bruche kristallinisch. Sie sind wenig hart, verbrennen auf einem Platinbleche fast vollständig mit bläulicher Flamme und geben die obengenannten Zystinreaktionen.

Xanthinsteine.

Die Xanthinsteine sind sehr selten. Sie sind ebenfalls primär, von der Grösse einer Erbse bis zu der eines Hühnereies. Sie sind mattweis, gelbbraun oder zimmtbraun, mässig hart, auf dem Bruch amorph und nehmen beim Reiben Wachsglanz an. Auf dem Platinbleche verbrennen sie vollständig. Sie geben die (mit der Murexidprobe nicht zu verwechselnde) Xanthinprobe mit Salpetersäure und Alkali.

Urostealithe.

Die Urostealithe sind nur wenige Male beobachtet worden. In feuchtem Zustande sind sie bei Körpertemperatur weich, elastisch; getrocknet sind sie dagegen spröde, mit amorpher Bruchfläche und Wachsglanz. Auf dem Platinbleche verbrennen sie mit leuchtender Flamme und entwickeln dabei einen Geruch nach Harz, Schellack oder dergleichen. Ein solches, von Krukenberg[1]) untersuchtes Konkrement bestand aus Paraffin, von einer, von dem Patienten zum Sondieren benutzten Paraffinbougie herrührend. Vielleicht sind auch in anderen Fällen beobachtete Urostealithe eines ähnlichen Ursprunges gewesen, obwohl diejenige Substanz, aus welcher sie bestanden, nicht näher untersucht worden ist. Von Horbaczewski[2]) sind indessen in einem Falle Urostealithe analysiert worden, die allem Anscheine nach in der Blase selbt gebildet waren. Die Steine enthielten 25 p. m. Wasser, 8 p. m. anorg. Stoffe, 117 p. m. in Äther unlösliche und 850 p. m. in Äther lösliche organische Stoffe, darunter 515 p. m. freie Fettsäuren, 335 p. m. Fett und Spuren von Cholesterin. Die Fettsäuren bestanden aus einem Gemische von Stearinsäure, Palmitinsäure und wahrscheinlich Myristinsäure.

Horbaczewski[2]) hat ferner auch einen Blasenstein analysiert, welcher 958,7 p. m. Cholesterin enthielt.

Fibrinkonkremente.

Fibrinkonkremente kommen zuweilen vor. Sie bestehen aus mehr oder weniger veränderten Fibrinkoageln. Bei dem Verbrennen entwickeln sie einen Geruch nach verbranntem Horn.

Chemische Untersuchung der Harnsteine.

Die chemische Untersuchung der Harnsteine ist von grosser praktischer Bedeutung. Damit eine solche Untersuchung wirklich belehrend werde, ist es jedoch notwendig, die verschiedenen Schichte, welche ein Harnkonkrement zusammensetzen, gesondert zu untersuchen. Zu dem Zwecke sägt man das mit Papier umwickelte Konkrement mit einer feinen Säge so durch, dass auch der Kern durchgesägt und zugänglich wird. Darauf schält man die verschiedenen Schichte ab oder man schabt — wenn der Stein aufbewahrt werden soll — von jeder Schicht eine für die Untersuchung genügende Menge Pulver ab. Dieses Pulver prüft man darauf durch Erhitzen auf dem Platinbleche, wobei man jedoch nicht übersehen darf, dass einerseits wohl nie ein Konkrement ganz vollständig verbrennlich, und andererseits ein Konkrement wohl nie dermassen frei von organischer Substanz ist, dass es beim Erhitzen gar nicht verkohlt. Man legt also kein zu grosses Gewicht auf einen sehr unbedeutenden, unverbrennlichen Rückstand oder einen sehr unbedeutenden Gehalt an organischer Substanz, sondern man sieht das Konkrement im ersteren Falle als vollständig verbrennlich, im letzteren als unverbrennlich an.

Chemische Untersuchung der Harnsteine.

Wenn das Pulver zum grossen Teil verbrennlich ist, dabei aber einen nicht unbedeutenden, unverbrennlichen Rückstand hinterlässt, so enthält das fragliche Pulver in der Regel harnsaure Salze mit anorganischen Stoffen gemengt. In einem solchen Falle zieht man die Urate mit kochendem Wasser

[1]) Chem. Unters. z. wissensch. Med. **2**. Zit. nach Malys Jahresb. **19**, S. 422.

[2]) Zeitschr. f. physiol. Chem. **18**.

aus und untersucht darauf das Filtrat auf Harnsäure und die zu erwartenden Basen. Den Rückstand prüft man nach dem folgenden Schema von HELLER, welches überhaupt, wenigstens zur orientierenden Untersuchung von Harnsteinen, sehr zweckmässig ist. Bezüglich der mehr detaillierten Untersuchung wird auf ausführlichere Handbücher hingewiesen.

Beim Erhitzen auf dem Platinbleche ist das Pulver							
Nicht verbrennlich			Verbrennlich				
Das Pulver, mit Salzsäure behandelt,			Mit Flamme		Ohne Flamme		
braust nicht		braust					
Das mässig verglimmte Pulver, mit Salzsäure behandelt							
Das native Pulver gibt mit wenig Kalilauge befeuchtet	braust						
Reichlich Ammoniak. Das Pulver löst sich in Essigsäure oder Salzsäure. Die Lösung wird von Ammoniak kristallinisch gefällt							
Kein, höchstens Spuren Ammoniak. Das Pulver löst sich in Essigsäure oder Salzsäure. Die Lösung wird durch Ammoniak amorph gefällt							
Trippelphosphat (gemengt mit unbestimmten Mengen Erdphosphate)							
Knochenerde (phosphorsaurer Kalk und Magnesia)							
Oxalsaurer Kalk							
Kohlensaurer Kalk							
			Die Flamme gelb, anhaltend. Geruch nach verbrannten Federn. In Äther und Alkohol unlöslich. In Kalilauge durch Hitze löslich. Daraus durch Essigsäure weiss fällbar unter Schwefelwasserstoffentwickelung				
Fibrin							
			Die Flamme gelb, hell, anhaltend. Geruch nach Harz oder Schellack beim Verbrennen. Das Pulver in Alkohol und Äther löslich				
Urostealith							
			Die Flamme bläulich matt, kurz brennend. Geruch eigentümlich, scharf. Das Pulver löst sich in Ammoniak und scheidet sich nach dem freiwilligen Verdunsten als sechsseitige Tafeln aus				
Zystin							
					Gibt die Murexidprobe nicht. Das Pulver löst sich in Salpetersäure ohne Aufbrausen. Der eingetrocknete gelbe Rückstand wird von Alkalien orange, beim Erwärmen schön rot	Das Pulver gibt die Murexidprobe	
Xanthin						Das native Pulver gibt kalt mit wenig Kalilauge versetzt	
Harnsaures Ammoniak						starke Ammoniakreaktion	
Harnsäure						keine nennenswerte Ammoniakreaktion	

Sechszehntes Kapitel.

Die Haut und ihre Ausscheidungen.

In dem Bau der Haut des Menschen und der Wirbeltiere gehen mehrere verschiedenartige, schon in dem Vorhergehenden abgehandelten Gewebe und Gewebsbestandteile, wie die Epidermisbildungen, das Binde- und Fettgewebe, die Nerven, Muskeln usw. ein. Von besonderem Interesse sind unter diesen die verschiedenen Horngebilde, Haare, Nägel usw., deren Hauptbestandteil, das Keratin, schon in einem vorigen Kapitel (Kap. 3) besprochen worden ist. Haut.

Die Zellen der Horngebilde zeigen je nach dem Alter derselben eine verschiedene Resistenz gegen chemische Reagenzien, besonders fixe Alkalien, Je jünger die Hornzellen sind, um so weniger widerstehen sie der Einwirkung der letzteren; mit zunehmendem Alter werden sie dagegen resistenter, und die Zellmembranen vieler Hornbildungen sind in Alkalilauge fast unlöslich. Das Keratin (bezw. die Keratine) kommen in den Horngebilden mit anderen Stoffen, von denen man sie schwer oder nicht befreien kann, vor. Dies wird besonders durch die mikrochemischen Untersuchungen bewiesen, und nach Unna[1]) kann man in den Horngebilden drei verschiedene Substanzen, von ihm als A-, B- und C-Keratin bezeichnet, unterscheiden. Horngebilde

Das Keratin A, welches die Hülle der Horn- und Nagelzellen und das Oberhäutchen der Haare bildet, soll das reinste Keratin sein. Es wird nicht von rauchender Salpetersäure bei Zimmertemperatur gelöst, gibt aber auch nicht die Xanthoproteinsäurereaktion und seine Keratinnatur ist also zweifelhaft. Das Keratin B, welches als Inhalt der Nagelzellen vorkommt, gibt, wie das in den Haaren vorkommende Keratin C, die Xanthoproteinsäurereaktion, unterscheidet sich aber von dem in rauchender Salpetersäure unlöslichen Keratin C dadurch, dass es in solcher Säure löslich ist. Keratine.

Ausser diesen, als Keratinen bezeichneten Substanzen kommen in den Horngebilden auch andere, zum Unterschied von jenen in Pepsinchlorwasserstoffsäure lösliche Proteinstoffe vor. Hierzu kommen ferner Kernreste und in den Haaren das sog. Trichohyalin, welches eine sehr schwerlösliche Substanz unbekannter Art sein soll. Aus diesen Angaben kann man jedenfalls ersehen, dass es hier um ein Gemenge verschiedener Substanzen sich handelt, und bei dieser Sachlage dürfte es wenig Sinn haben, die älteren Elementaranalysen verschiedener Epidermoidalgebilde hier anzuführen. Horngebilde.

[1]) Monatsh. f. prakt. Dermat. **44**.

Von einem gewissen Interesse bleibt immerhin der Gehalt solcher Gebilde an Schwefel und an Mineralstoffen. Einige Angaben über den Schwefel- und Zystingehalt solcher Gebilde findet man in dem Vorigen (S. 111 u. 112) und zu dem dort Erwähnten ist in diesem Zusammenhange nur hinzuzufügen, dass nach den Untersuchungen von A. Rutherford und Hawk[1]) der Schwefelgehalt der Menschenhaare wenigstens bei der kaukasischen Rasse höher bei Männern als bei Frauen ist, und ferner, dass die roten Haare unabhängig von Rasse und Geschlecht den höchsten Schwefelgehalt hatten. Die Haare hinterlassen bei ihrer Verbrennung ziemlich viel Asche, deren Menge in Menschenhaaren zwischen 2,6 und 16 p. m. schwankt, in Tierhaaren aber viel grösser, bis zu 71 p. m. (Rehhaare), sein kann. Die Asche besteht aus reichlichen Mengen Alkali- und Kalziumsulfat, dessen Schwefel wohl von der organischen Substanz herrührt, aus welchem Grunde auch die Angaben über die Zusammensetzung der Haarasche wenig zuverlässig werden. Kalzium kommt jedenfalls in grosser Menge vor, sowohl als Phosphat wie als Karbonat, und zwar am reichlichsten in den weissen Haaren. Die Menge des Eisenoxydes in den Menschenhaaren in 1000 g Asche schwankte zwischen 42,2 in blonden und 108,7 in braunen und die der Kieselsäure zwischen 66,1 in schwarzen und 424,6 g in roten Haaren (Baudrimont). Die Nägel sind reich an Kalziumphosphat und die Federn reich an Kieselsäure, besonders die Federn der körnerfressenden Vögel. Der Gehalt an Kieselsäure betrug nach v. Gorup-Besanez[2]) bei Körnerfressern 400 und bei Fleisch-, Beeren- oder Insektenfressern nur 270 p. m. von der Gesamtasche. Die Kieselsäure kommt nach Drechsel[3]) in den Federn wenigstens zum Teil in organischer Bindung als ein Ester vor.

Haare.

Nägel und Federn.

Nach Gautier und Bertrand[4]) kommt auch Arsen in den Epidermisbildungen vor. Das Arsen ist nach Gautier von Bedeutung für die Bildung und das Wachstum derselben, und andererseits sollen die Epidermisbildungen, Haare, Nägel, Hörner und Epidermiszellen nach ihm für die Ausscheidung des Arsens von grosser Bedeutung sein.

Ausscheidung des Arsens.

Die Hautgebilde der Evertebraten sind in einzelnen Fällen Gegenstand chemischer Untersuchung gewesen, und auch bei diesen Tieren hat man mehrere Substanzen gefunden, welche einer, wenn auch weniger eingehenden Besprechung wert sein dürften. Unter diesen Stoffen sind besonders das im Mantel der Tunikaten gefundene Tunizin und das in den Kutikulargebilden der rückgratlosen Tiere sehr verbreitete Chitin hervorzuheben.

Tunizin. Nach den Untersuchungen von Ambronn scheint die Zellulose in dem Tierreiche bei Arthropoden und Mollusken ziemlich verbreitet vorzukommen. Als Bestandteil der Mäntel der Tunikaten ist sie schon lange bekannt, und diese animalische Zellulose wurde von Berthelot Tunzin genannt. Nach den Untersuchungen von Winterstein scheint kein bestimmter Unterschied zwischen Tunizin und vegetabilischer Zellulose zu bestehen. Beim

Tunizin.

[1]) Journ. of biol. Chem. **3**.

[2]) Lehrb. d. physiol. Chem. 4. Aufl., S. 660 u. 661, Baudrimont ebenda.

[3]) Zentralbl. f. Physiol. **11**, S. 361.

[4]) Gautier, Compt. Rend. **129**, **130**, **131**; Bertrand ebenda **134**.

Sieden mit verdünnter Säure liefert das Tunizin, wie FRANCHIMONT[1]) behauptete und WINTERSTEIN später konstatierte, Glukose.

Chitin ist bei Wirbeltieren nicht gefunden worden. Bei den Evertebraten soll das Chitin angeblich bei mehreren Tierklassen vorkommen; mit Sicherheit ist jedoch das echte, typische Chitin hauptsächlich nur bei Kephalopoden (Sepienschulpen) und besonders bei den Gliedertieren, bei welchen es den organischen Hauptbestandteil der Schalen usw. darstellt, gefunden worden. Nach den Untersuchungen von KRAWKOW[2]) soll das Chitin in Schalen usw. nicht frei, sondern in Verbindung mit einer anderen, wahrscheinlich eiweissartigen Substanz vorkommen. Chitin kommt ebenfalls nach GILSON und WINTERSTEIN[3]) in Pilzen vor. Chitin.

Die Zusammensetzung des Chitins ist nach SUNDWIK wahrscheinlich $C_{60}H_{100}N_8O_{38} + n(H_2O)$, wobei n zwischen 1 und 4 wechseln kann. Nach ARAKI hat es dagegen die Zusammensetzung $C_{18}H_{30}N_2O_{12}$. Nach KRAWKOW zeigt Chitin verschiedener Abstammung ein ungleiches Verhalten zu Jod, und er nimmt deshalb eine ganze Gruppe von verschiedenen Chitinen an, die Aminoderivate verschiedener Kohlehydrate, wie Glukose, Glykogen, Dextrine usw., sein sollen. Nach ZANDER[4]) dagegen soll es nur zwei Chitine geben, von denen das eine durch Jod und Chlorzink violett, das andere braun gefärbt wird. Zusammensetzung.

Das Chitin wird beim Kochen mit Mineralsäuren zersetzt und liefert dabei, wie LEDDERHOSE gezeigt hat, Glukosamin und Essigsäure. Beim Erhitzen mit Alkali und ein wenig Wasser auf 180° gibt es, wie HOPPE-SEYLER und ARAKI fanden, unter Abspaltung von Essigsäure eine neue Substanz, das Chitosan, welches noch sowohl Azetylreste wie Glukosamin enthält. Das Chitin kann also schwerlich einfach ein Azetylglukosamin sein, sondern hat allem Anscheine nach eine kompliziertere Zusammensetzung, die noch nicht ermittelt worden ist. Als am besten charakterisierte Spaltprodukte haben S. FRÄNKEL und KELLY und auch OFFER[5]) Azetylglukosamin, $C_6H_{11}O_5NH(COCH_3)$ und Azetyldiglukosamin, $(C_{12}H_{23}N_2O_9)COCH_3$, erhalten. Spaltungsprodukte.

Das Azetyldiglukosamin hat dieselbe Bruttoformel, $C_{14}H_{26}N_2O_{10}$, wie das von ARAKI dargestellte Chitosan, mit dem es jedoch nicht identisch ist. Das Chitosan, welches v. FÜRTH und RUSSO[6]) als kristallisierende Chlorwasserstoffsäureverbindung erhielten, hat übrigens nach ihnen eine andere Zusammensetzung und seine Formel soll eher ein Multipel von $C_{13}H_{26}N_2O_{14}$ sein. Beim Chitosan.

[1]) AMBRONN, MALYs Jahresb. **20**; BERTHELOT, Annal. de Chim. et Phys. **56**, Compt. Rend. **47**; WINTERSTEIN, Zeitschr. f. physiol. Chem. **18**; FRANCHIMONT, Ber. d. d. chem. Gesellsch. **12**.

[2]) Zeitschr. f. Biol. **29**.

[3]) GILSON, Compt. Rend. **120**; WINTERSTEIN, Ber. d. d. chem. Gesellsch. **27** u. **28**.

[4]) SUNDWIK, Zeitschr. f. physiol. Chem. **5**; ARAKI ebenda **20**; ZANDER, PFLÜGERS Arch. **66**.

[5]) LEDDERHOSE, Zeitschr. f. physiol. Chem. **2** u. **4**; ARAKI l. c.; FRÄNKEL u. KELLY, Monatsh. f. Chem. **23**; OFFER, Bioch. Zeitschr. **7**.

[6]) HOFMEISTERS Beiträge **8**.

Erhitzen mit Essigsäureanhydrid wird das Chitosan in eine chitinähnliche Substanz übergeführt, die indessen nicht mit dem Chitin identisch ist. Das Chitosan ist in Wasser und Lauge unlöslich, wird aber von verdünnten Säuren gelöst.

Chitin.

Von Salzsäure wird es unter Abspaltung von Essigsäure und Glukosamin zersetzt. Nach v. FÜRTH und RUSSO liefert es durch Säurespaltung 25 p. c. Essigsäure und 60 p. c. Glukosamin.

In trockenem Zustande ist das Chitin eine weisse, spröde Masse von der Form der ursprünglichen Gewebsbestandteile. In siedendem Wasser, in Alkohol, Äther, Essigsäure, verdünnten Mineralsäuren und verdünnten Alkalien ist es unlöslich. Von konzentrierten Säuren wird es gelöst. Von kalter konzentrierter Salzsäure wird es ohne Zersetzung gelöst, von siedender Salzsäure wird es zersetzt. Zu Jod oder zu Jod und Schwefelsäure verhalten sich die Chitine etwas verschieden, indem einige von ihnen rotbraun, bezw. blau oder violett, andere dagegen nicht gefärbt werden (KRAWKOW).

Eigenschaften.

Das Chitin kann aus Insektenflügeln oder aus Hummer- und Krebspanzern, aus den letzteren nach vorgängiger Extraktion der Kalksalze mit einer Säure, leicht hergestellt werden. Man kocht die Flügel oder Schalen mit Alkalilauge, bis sie weiss geworden sind, wäscht dann mit Wasser, darauf mit verdünnter Säure und Wasser aus. Die letzten Reste von Farbstoffen können mit Permanganat zerstört werden. Den Überschuss des letzteren entfernt man mit verdünnter Bisulfitlösung, wäscht darauf mit Wasser und extrahiert mit Alkohol und Äther.

Darstellung.

Hyalin nennt man den organischen Hauptbestandteil der Wand der Echinokokkuszystensäcke. In chemischer Hinsicht steht es dem Chitin nahe oder zwischen ihm und dem Eiweiss. In den älteren, mehr durchsichtigen Blasen ist es ziemlich frei von Mineralstoffen, in jüngeren Blasen soll es dagegen eine grössere Menge (16 p. c.) Kalksalze (Karbonate, Phosphate und Sulfate) enthalten.

Die Zusammensetzung ist nach LÜCKE[1])

Hyalin.

	C	H	N	O
Für ältere Blasen	45,3	6,5	5,2	43,0
Für jüngere Blasen	44,1	6,7	4,5	44,7

Durch die Abwesenheit von Schwefel wie auch durch seine Eigenschaft, beim Sieden mit verdünnter Schwefelsäure eine reduzierende, gärungsfähige, rechtsdrehende Zuckerart in grösserer Menge (50 p. c.) zu geben, unterscheidet es sich von dem Keratin einerseits und dem Eiweiss andererseits. Durch die Eigenschaft, von Kali- oder Natronlauge oder von verdünnten Säuren allmählich gelöst zu werden, wie auch durch Löslichkeit beim Erhitzen mit Wasser auf 150° C unterscheidet es sich von dem Chitin.

Die Farbstoffe der Haut und der Horngebilde sind verschiedener Art, aber nur wenig studiert. Die in dem MALPIGHIschen Schleimnetz, besonders bei Negern, und in den Haaren vorkommenden schwarzen oder braunen Pigmente gehören zu der Gruppe von Farbstoffen, welchen man den Namen Melanine gegeben hat.

Melanine. Mit diesem Namen hat man mehrere verschiedenartige, in Haut, Haaren, Chorioidea, Sepia, gewissen pathologischen Neubildungen, Blut und Harn bei Krankheiten vorkommende, amorphe, schwarze oder braune Pigmente bezeichnet, welche in Wasser, Alkohol, Äther, Chloroform und verdünnten Säuren unlöslich sind. Von diesen Pigmenten sind einige, wie das Sarko-

Melanine.

[1]) VIRCHOWs Arch. **19**.

melanin Schmiedebergs und das Pigment der melanotischen Geschwülste von Pferden, das Hippomelanin (Nencki, Sieber und Berdez), in Alkalien schwer oder nicht löslich, andere dagegen, wie der Farbstoff gewisser pathologischen Geschwülste beim Menschen, das Phymatorhusin (Nencki und Berdez), in Alkalien leicht löslich. Auch die beim Sieden der Eiweissstoffe mit Mineralsäuren entstehenden, humusähnlichen Produkte, welche Schmiedeberg als Melanoidinsäuren bezeichnet hat, sind in Alkali ziemlich leicht löslich. Melanine.

Unter den Melaninen sind einige, wie das Chorioidealpigment, schwefelfrei (Landolt u. a.); andere dagegen, wie das Sarkomelanin und das Pigment der Haare (Sieber) ziemlich reich an Schwefel (2—4 p. c.), während das in gewissen Geschwülsten und im Harne (Nencki und Berdez, K. Mörner) gefundene Phymatorhusin sehr reich an Schwefel (8—10 p. c.) ist. Ob einige dieser Pigmente, besonders das Phymatorhusin, eisenhaltig sind oder nicht, ist eine mit Rücksicht auf die Frage, ob diese Pigmente aus dem Blutfarbstoffe entstehen, nicht unwichtige aber noch streitige Frage. Nach Nencki und Berdez ist das aus melanotischen Geschwülsten von ihnen isolierte Pigment, das Phymatorhusin, nicht eisenhaltig und es soll nach ihnen nicht ein Derivat von dem Hämoglobin sein. K. Mörner und später auch Brandl und L. Pfeiffer fanden dagegen das fragliche Pigment eisenhaltig und betrachten es als ein Derivat des Blutfarbstoffes. Das von Schmiedeberg analysierte Sarkomelanin (aus einer sarkomatösen Leber) enthielt 2,7 p. c. Eisen, welches wenigstens zum Teil fest organisch gebunden war und durch verdünnte Salzsäure nicht vollständig entzogen werden konnte. Auch die durch Alkalieinwirkung aus diesem Melanin von Schmiedeberg dargestellte Sarkomelaninsäure enthielt 1,07 p. c. Eisen. Das von Zdarek und v. Zeynek untersuchte Sarkomelanin war ebenfalls eisenhaltig mit 0,4 p. c. Eisen. In neuerer Zeit stellte Wolff[1]) aus einer melanotischen Leber zwei Pigmente dar, von denen indessen das eine offenbar denaturiert war. Das andere, welches in Sodalösung löslich war, enthielt 2,51 p. c. Schwefel und 2,63 p. c. Eisen, welches durch 20prozentige Salzsäure grösstenteils abgespalten werden konnte. Aus einer anderen Leber erhielt er dagegen ein eisenfreies Melanin mit 1,67 p. c. Schwefel. Aus diesem Melanin erhielt er durch Brombehandlung einen hydroaromatischen Körper, der dem Xyliton (einem Kondensationsprodukte des Azetons) verwandt war. Ein ähnliches Produkt hat man aber weder aus Haarpigment (Spiegler) noch aus Hippomelanin (v. Fürth und Jerusalem) erhalten[2]). Zusammensetzung der Melanine. Leber-Melanine.

[1]) Zdarek u. v. Zeynek, Zeitschr. f. physiol. Chem. **36**; Wolff, Hofmeisters Beiträge **5**. Die Literatur über Melanine findet man sonst bei Schmiedeberg, Elementarformeln einiger Eiweisskörper etc., Arch. f. exp. Path. u. Pharm. **39**; ferner bei Kobert, Wiener Klinik **27** (1901), Spiegler, Hofmeisters Beiträge **4** und besonders O. v. Fürth in Zentralbl. f. allg. Path. u. path. Anat. **15** 1904, S. 617.

[2]) H. Wolff, Hofmeisters Beiträge **5**; E. Spiegler ebenda **10**; v. Fürth u. E. Jerusalem ebenda **10**.

Die Schwierigkeiten, welche einer Isolierung und Reindarstellung der Melanine im Wege stehen, hat man in einigen Fällen nicht überwinden können, während es in anderen Fällen fraglich ist, ob nicht das zuletzt erhaltene Endprodukt infolge der tiefgreifenden chemischen Reinigungsprozeduren von anderer Zusammensetzung als der ursprüngliche Farbstoff gewesen sei. Die Elementaranalysen haben auch sehr schwankende Werte für verschiedene Melanine ergeben, nämlich 48—60 p. c. Kohlenstoff und 8—14 p. c. Stickstoff. Unter solchen Umständen und da es offenbar eine grosse Anzahl von Melaninen verschiedener Zusammensetzung gibt, kann eine Zusammenstellung der bisher ausgeführten Analysen verschiedener Melaninpräparate hier nicht Platz finden.

Verschiedene Melanine.

Die Abbauprodukte der Melanine oder Melanoidine sind noch gar zu wenig bekannt, um sichere Schlüsse bezüglich des Ursprunges dieser Stoffe zu erlauben. Da es unzweifelhaft mehrere verschiedenartige Melanine gibt, kann dieser Ursprung auch ein verschiedener sein. Für die eisenhaltigen Melanine kann eine Abstammung aus dem Blutfarbstoffe nicht ohne weiteres in Abrede gestellt werden. Für andere scheint dagegen ein solcher Ursprung sicher ausgeschlossen zu sein, und dies gilt z. B. von den eisenfreien Haar- und Chorioidealpigmenten, welche nach Spiegler kein Hämopyrrol liefern. Mehrere Melanine, und dies gilt auch für die bei der Eiweissspaltung mit Säuren entstehenden Melanoidine (Samuely[1]), liefern in der Kalischmelze Indol oder Skatol und eine Pyrrolsubstanz, während das Hippomelanin nach v. Fürth und Jerusalem hierbei allerdings einen fäkalen Geruch abgibt, aber kein Indol oder Skatol liefert. Charakteristischer als diese zwei letztgenannten Stoffe ist übrigens nach v. Fürth eine phenolartige Substanz, die in kleiner Menge auftritt und mit Eisenchlorid eine blauschwarze Färbung gibt.

Abbauprodukte.

Als die Muttersubstanzen der Melanine betrachtet man wohl nunmehr recht allgemein die zyklischen Komplexe verschiedener Art in den Eiweissstoffen (Samuely, v. Fürth u. a.), und eine solche Annahme hat namentlich in dem Verhalten des Tyrosins zu Oxydasen eine Stütze erhalten. Man hat nämlich gefunden, dass bei der Einwirkung von einer pflanzlichen Oxydase, der Bertrandschen Tyrosinase[2]), auf Tyrosin farbige Produkte und zuletzt melaninähnliche Substanzen gebildet werden. Dass auch im Tierreiche, bei Insekten und Sepien, in melanotischen Tumoren und in pigmentierter Haut ähnlich wirkende Tyrosinasen vorkommen, haben dann v. Fürth mit Schneider und H. Pribram, Gessard, Neuberg, Dewitz u. a.[3]) gezeigt, und in weiterer Verfolgung dieser Verhältnisse haben v. Fürth und Jerusalem aus Tyrosin künstliches Melanin dargestellt, welches sehr grosse Übereinstimmung mit dem Hippomelanin zeigte. Endlich hat auch Neuberg[4]) aus melanotischen Metastasen einer primären Nebennierengeschwulst ein Extrakt dargestellt, welches aus Ad-

Melaninbildung mittelst Oxydasen.

[1]) Hofmeisters Beiträge **2**.

[2]) Compt. Rend. **122**.

[3]) Die Literatur findet man bei v. Fürth u. Jerusalem, Hofmeisters Beiträge **10**.

[4]) Virchows Arch. **192**.

renalin und p-Oxyphenyläthylamin, nicht aber aus Tyrosin, einen schwarzbraunen Farbstoff bildete. Wie oben angedeutet, neigt man auch immermehr zu der Ansicht, dass die Melanine aus den zyklischen Komponenten der Eiweissstoffe entstehen.

Im Anschlusse an die Farbstoffe der Menschenhaut mögen auch einige, in Haut oder Epidermisbildungen von Tieren gefundene Pigmente hier abgehandelt werden.

Die prachtvolle Farbe der Federn mehrerer Vögel rührt in gewissen Fällen von rein physikalischen Verhältnissen (Interferenzphänomenen), in anderen dagegen von Farbstoffen verschiedener Art her. Ein solcher, amorpher, rotvioletter Farbstoff ist das 7 p. c. Kupfer enthaltende Turazin, dessen Spektrum an dasjenige des Oxyhämoglobins erinnert. Bemerkenswert ist es, dsss man nach LAIDLAW[1]) das Turazin oder jedenfalls ein Pigment mit dessen Eigenschaften durch Sieden von Hämatoporphyrin in verdünntem Ammoniak mit ammoniakalischer Kupferlösung erhält. In den Vogelfedern hat KRUKENBERG[2]) eine grosse Anzahl von Farbstoffen, wie Zoonerythrin, Zoofulvin, Turakoverdin, Zoorubin, Psittakofulvin und andere, die hier nicht alle aufgezählt werden können, gefunden. Farbstoffe der Federn.

Tetronerythrin hat WURM den roten, amorphen, in Alkohol und Äther löslichen Farbstoff genannt, welcher in dem roten warzigen Flecke über dem Auge des Auerhahns und Birkhahns vorkommt und welcher auch bei den Evertebraten sehr verbreitet sein soll (HALLIBURTON, DE MEREJKOWSKI, MAC MUNN). In den Schalen von Krebsen und Hummern findet sich ausser dem Tetronerythrin (MAC MUNN) ein blauer Farbstoff, das Zyanokristallin, welches von Säuren wie auch von siedendem Wasser rot wird. Hämatoporphyrin soll auch nach MAC MUNN[3]) in den Integumenten gewisser niederer Tiere vorkommen. Tetronerythrin.

Bei gewissen Schmetterlingen (den Pieriden) besteht, wie HOPKINS[4]) gezeigt hat, das weisse Pigment der Flügel aus Harnsäure und das gelbe aus einem Harnsäurederivate, der Lepidotsäure, welche beim Erwärmen mit verdünnter Schwefelsäure eine purpurfarbene Substanz, das Lepidoporphyrin, liefert. Die gelben und roten Farbstoffe der Vanessen sind dagegen nach v. LINDEN[5]) ganz anderer Art. Hier handelt es sich nämlich um eine dem Hämoglobin vergleichbare Verbindung zwischen Eiweiss und einem Farbstoffe, welcher dem Bilirubin und Urobilin nahe steht. Farbstoffe der Schmetterlinge.

Im Anschluss an die nun genannten Farbstoffe mögen auch einige andere, bei gewissen Tieren (wenn auch nicht in den Hautbildungen) gefundene Farbstoffe hier besprochen werden.

Die **Karminsäure** oder der rote Farbstoff der Kochenille gibt nach LIEBERMANN und VOSWINCKEL[6]) bei der Oxydation Kochenillesäure $C_{10}H_8O_7$, und Kokzinsäure $C_9H_8O_5$, die erstere Tri-, die letztere Dikarbonsäure des m-Kresols. Die prachtvoll purpurfarbige Lösung des karminsauren Ammoniaks hat wie das Oxyhämoglobin zwei Absorptionsstreifen zwischen *D* und *E*. Diese Streifen liegen jedoch näher an *E* und näher aneinander und sie sind weniger scharf begrenzt. Purpur nennt man das eingetrocknete, durch die Einwirkung des Sonnenlichtes purpur-violett gefärbte Sekret der sogen. „Purpurdrüse" in der Mantelwand einiger Murex- und Purpuraarten. Seine chemische Natur ist noch nicht erforscht worden. Karminsäure und Purpur.

Unter den übrigen bei Evertebraten gefundenen Farbstoffen sind hier zu nennen: Blaues Stentorin, Aktiniochrom, Bonellin, Polyperythrin, Pentakrinin, Antedonin, Krustaceorubin, Janthinin und Chlorophyll.

Der **Hauttalg** ist, frisch abgesondert, eine ölige, halbflüssige Masse, welche auf der Hautoberfläche zu einem schmierigen Talg erstarrt. Der von RÖHMANN und LINSER untersuchte Hauttalg war ein Gemenge von dem Sekrete der Talgdrüsen und von Bestandteilen der Oberhaut. HOPPE-SEYLER hat in dem Hauttalge einen kaseinähnlichen Stoff nebst Albumin und Fett gefunden. Wirkliches Hauttalg.

[1]) Journ. of Physiol. **31**.

[2]) Vergleich. physiol. Studien, Abt. **5** und (2. Reihe) Abt. **1**, S. 151, Abt. **2**, S. 1 und Abt. **3**, S. 128.

[3]) WURM, zit. nach MALYs Jahresb. **1**; HALLIBURTON, Journ. of Physiol. **6**; MEREJKOWSKI, Compt. Rend. **93**; MAC MUNN, Proc. Roy. Soc. 1883 und Journ. of Physiol. **7**;

[4]) Phil. trans. London **186**.

[5]) PFLÜGERs Arch. **98**.

[6]) Ber. d. d. chem. Gesellsch. **30**.

Fett kommt jedoch nach Röhmann und Linser nur in geringer Menge vor. Bei der Saponifikation gibt der Hauttalg ein Öl, Dermoolein, welches reichlich Jod bindet, und einen anderen Stoff, das Dermozerin, welches bei 64 bis 65° C schmilzt, in reichlicher Menge in Dermoidzysten sich vorfindet und dessen Identität mit dem von v. Zeynek als Zetylalkohol bezeichneten Bestandteil dieser Zysten wahrscheinlich erschien. Nach Amesëdér ist indessen das Dermozerin keine reine Substanz, und der aus Dermoidzystenfett erhaltene, als Zetylalkohol bezeichnete Stoff ist nach ihm ein der Arachinsäure entsprechender Eikosylalkohol, $C_{20}H_{42}O$. In der Vernix caseosa kommt Cholesterin reichlich vor. Ruppel[1]), welcher in der Vernix caseosa im Durchschnitt 348,52 p. m. Wasser und 138,72 p. m. Ätherextrakt fand, hat auch das Vorkommen von Isocholesterin in ihr angegeben. Diese Angabe wird indessen von Unna[2]) bekämpft. Nach ihm kommt Isocholesterin weder in dem Vernixfette noch überhaupt in irgend einem Hautfette des Menschen vor, dagegen enthalten alle Arten von Hautfett Cholesterin.

Hautfette.

Daran erinnernd, dass nach einer allgemein verbreiteten Ansicht das der Pflanzenepidermis zugehörige Wachs als Schutzmittel für die inneren Teile der Früchte und Pflanzen diene, hat Liebreich[3]) die Vermutung ausgesprochen, dass gerade die Verbindung der fetten Säuren mit einatomigen Alkoholen als Grund der Resistenzfähigkeit des Wachses gegenüber den Glyzerinfetten anzusehen sei. In ähnlicher Weise glaubt er, dass die Cholesterinfette im Tierreiche die Rolle eines Schutzfettes übernehmen, und er behauptet auch, in der menschlichen Haut und den Haaren, in Vernix caseosa, Fischbein, Schildplatt, Kuhhorn, Federn und Schnäbeln mehrerer Vögel, Stacheln vom Igel und Stachelschwein, Huf und Kastanien der Pferde etc. Cholesterinfett nachgewiesen zu haben. Er zieht hieraus den Schluss, dass die Cholesterinfette stets in Verbindung mit der keratinösen Substanz auftreten und dass das Cholesterinfett, wie das Wachs bei den Pflanzen, zum Schutz der tierischen Oberfläche dient. Unter den von Unna untersuchten Hautfetten enthielten alle, bis auf das Epidermisfett, neben Cholesterin mehr oder weniger grosse Mengen Cholesterinester. Das Epidermisfett dagegen war fast frei von Estern und enthielt hauptsächlich nur freies Cholesterin.

Cholesterinfette in der Haut.

In der von Psylla Alni sezernierten fettartigen Schutzsubstanz hat Sundwik[4]) den Psyllaalkohol, $C_{33}H_{68}O$, gefunden, welcher dort als Ester in Verbindung mit der Psyllasäure, $C_{32}H_{65}COOH$, sich vorfindet. Diesen Alkohol hat er auch im Wachse der Hummeln gefunden.

Psyllaalkohol.

Das **Cerumen** ist ein Gemenge des Sekretes der im knorpeligen Teile des äusseren Gehörganges vorkommenden Talg- und Schweissdrüsen. Es ent-

---

[1]) Hoppe-Seyler, Physiol. Chem., S. 760; Linser bei Röhmann, Zentralbl. f. Physiol. **19**, S. 317; s. auch Linser, Ref. ebenda **18**, S. 473 aus Deutsch. Arch. f. klin. Med. 1904; Ruppel, Zeitschr. f. physiol. Chem. **21**; Fr. Ameseder ebenda **52**.

[2]) P. G. Unna, Monatsh. f. prakt. Dermat. **45**.

[3]) Virchows Arch. **121**.

[4]) Zeitschr. f. physiol. Chem. **17**, **25**, **32**, **53** u. **54**.

hält Seifen und Fett, Fettsäuren, Cholesterin und Eiweiss und enthält ausserdem einen roten, in Alkohol löslichen, bitterschmeckenden Stoff[1]). Cerumen.

Das **Präputialsekret,** Smegma praeputii, enthält überwiegend Fett, ferner Cholesterin und angeblich auch Ammoniakseifen, die vielleicht von zersetztem Harne herrühren. Desselben Ursprunges sind vielleicht auch die im Smegma des Pferdes gefundenen Stoffe: Hippursäure, Benzoesäure und Kalziumoxalat. Präputialsekret.

Zu dem Präputialsekrete kann auch das aus zwei eigentümlichen Drüsensäckchen in das Präputium des Bibers ausgeschiedene Bibergeil, Castoreum, gerechnet werden. Dieses ist ein Gemisch von Eiweiss, Fett, Harzen, Spuren von Phenol (flüchtigem Öl) und einem stickstofffreien, seiner Zusammensetzung nach nicht näher bekannten, aus Alkohol in vierseitigen Nadeln kristallisierenden, in kaltem Wasser unlöslichen, in siedendem dagegen etwas löslichen Stoff, dem Kastorin. Bibergeil.

In dem Sekrete aus den Analdrüsen der Stinktiere hat man Butylmerkaptan und Alkylsulfide gefunden (Aldrich, E. Beckmann)[2]).

Das Wollfett oder der sogen. Fettschweiss der Schafe ist ein Gemenge der Sekrete der Talg- und Schweissdrüsen. In dem Wasserextrakte findet sich eine reichliche Menge von Kalium, welches an organische Säuren, flüchtige und nicht flüchtige Fettsäuren, Benzoesäure, Phenolschwefelsäure, Milchsäure, Äpfelsäure, Bernsteinsäure u. a. gebunden ist. Das Fett enthält unter anderen Stoffen bisweilen, aber nicht immer, auch reichliche Mengen Ätherarten von Fettsäuren mit Cholesterin und Isocholesterin. Darmstädter und Lifschütz haben im Wollfette auch andere Alkohole und neben Myristinsäure auch zwei Oxyfettsäuren, die Lanozerinsäure, $C_{30}H_{60}O_4$, und die Lanopalmitinsäure, $C_{16}H_{32}O_3$, gefunden. Für das Wollfett besonders charakteristische Stoffe sind, ausser den zwei letztgenannten Säuren, Isocholesterin, Oxycholesterine und Karnaubylalkohol $C_{24}H_{49}OH$. Nach Röhmann[3]) enthält das Wollfett auch einen, von ihm Lanozerin genannten Stoff, welcher das innere Anhydrid der obigen Lanozerinsäure sein soll. Wollfett.

Das Sekret der Bürzeldrüse der Enten und Gänse enthält einen kaseinähnlichen Stoff, ferner Albumin, Nuklein, Lezithin und Fett, aber keinen Zucker (De Jonge). Der Hauptbestandteil ist nach Röhmann Oktadezylalkohol, $C_{18}H_{38}O$, welcher 40—45% des Ätherextraktes ausmacht. Die Fettsäuren sind Ölsäure, kleine Mengen Kaprylsäure, Palmitin- und Stearinsäure und optische Isomeren der Laurin- und Myristinsäure. Die Fettsäuren sind grösstenteils an den Oktadezylalkohol gebunden, und dieser entsteht wahrscheinlich durch Reduktion von Stearinsäure oder Ölsäure. Das Sekret enthält auch eine dem Lanozerin nahestehende Substanz, von Röhmann Pennazerin genannt. In dem Hautsekrete von Salamandern und Kröten hat man giftige Stoffe, bezw. Samandarin (Zalesky, Faust), Bufidin (Jornara und Casali), Bufotalin und die umstrittenen Stoffe Bufonin und Bufotenin (Faust, Bertrand und Phisalix[4]) gefunden. Thalassin hat Richet[5]) einen von ihm entdeckten, kristallisierenden, sehr giftigen Bestandteil der Fühlfäden der Seenessel genannt. Sekret der Bürzeldrüse.

Der **Schweiss.** Der unverhältnismässig grösste Teil der durch die Haut ausgeschiedenen Stoffe, deren Menge als Mittel etwa $^1/_{64}$ des Körpergewichtes beträgt, besteht aus Wasser. Nächst den Nieren ist auch die Haut der für die Ausscheidung des Wassers beim Menschen wichtigste Apparat. Da die Drüsen Der Schweiss.

---

[1]) Vergl. Lamois, (Lannois?) u. Martz, Malys Jahresb. **27**, S. 40.

[2]) Aldrich, Journ. of exp. Medic. **1**; Beckmann, Malys Jahresb. **26**, S. 566.

[3]) Darmstädter u. Lifschütz, Ber. d. d. chem. Gesellsch. **29** u. **31**; Röhmann, Hofmeisters Beiträge **5** und Zentralbl. f. Physiol. **19**, S. 317. Vergl. ferner Unna l. c. Bd. **45**, S. 18 und Lifschütz bei Unna ebenda, S. 234.

[4]) De Jonge, Zeitschr. f. physiol. Chem. **3**; Röhmann l. c.; Zaleski, Hoppe-Seyler, Med.-chem. Unters., S. 85; Faust, Arch. f. exp. Path. u. Pharm. **41**; Jornara und Casali, Malys Jahresb. **3**; Faust, Arch. f. exp. Path. u. Pharm. **47** u. **49**; Bertrand, Compt. Rend. **135**; Bertrand u. Phisalix ebenda.

[5]) Pflügers Arch. **108**.

der Haut und die Nieren bezüglich ihrer Funktionen in gewisser Hinsicht einander nahe stehen, können sie auch bis zu einem gewissen Grade Stellvertreter füreinander sein.

Die Schweissabsonderung.

Die Umstände, welche auf die Schweissabsonderung einwirken, sind sehr zahlreich, und die Menge des abgesonderten Schweisses muss dementsprechend sehr bedeutend wechseln können. Auch an den verschiedenen Stellen der Haut ist die Schweissabsonderung ungleich stark, und man hat angegeben, dass sie an den Wangen, der Innenseite der Hand und dem Unterarme wie 100:90:45 sich verhalten soll. Aus der ungleichen Stärke der Sekretion an verschiedenen Körperstellen folgt auch, dass man aus der von einem kleineren Teile der Körperoberfläche in einem bestimmten Zeitraume abgesonderten Schweissmenge keine Schlüsse auf die Grösse der Sekretion der ganzen Körperoberfläche ziehen kann. Bei den Versuchen, die Grösse der Schweissabsonderung zu bestimmen, sucht man ausserdem im allgemeinen eine starke Sekretion hervorzurufen, und da die Drüsen wohl schwerlich längere Zeit mit derselben Energie arbeiten können, dürfte es wohl kaum berechtigt sein, aus den während einer kurzdauernden, stärkeren Sekretion abgesonderten Mengen die Menge des Sekretes pro 24 Stunden zu berechnen.

Eigenschaften des Schweisses.

Der Schweiss, wie man ihn zur Untersuchung erhält, ist nie ganz rein, sondern enthält abgestossene Epidermiszellen wie auch Zellen und Fettkügelchen aus den Talgdrüsen. Der filtrierte Schweiss ist eine klare, ungefärbte Flüssigkeit von salzigem Geschmack und einem an verschiedenen Hautpartien verschiedenen Geruch. Die physiologische Reaktion soll nach den meisten Angaben sauer sein. Unter gewissen Verhältnissen kann jedoch auch ein alkalisch reagierender Schweiss abgesondert werden (Trümpy und Luchsinger, Heuss). Eine alkalische Reaktion kann auch von einer Zersetzung unter Ammoniakbildung herrühren. Nach einigen Forschern soll die physiologische Reaktion die alkalische sein, und eine saure Reaktion leiten diese Forscher von einer Beimengung von fetten Säuren aus der Hautsalbe her. Camerer fand die Reaktion des menschlichen Schweisses in einigen Fällen sauer, in anderen alkalisch. Moriggia fand den Schweiss der Pflanzenfresser gewöhnlich alkalisch, den der Fleischfresser dagegen meistens sauer. Der Pferdeschweiss reagiert nach Smith[1]) stark alkalisch.

Eigenschaften.

Das spez. Gewicht des Schweisses schwankt beim Menschen zwischen 1,001 und 1,010. Der Gehalt an Wasser ist 977,4—995,6 p. m., im Mittel etwa 982 p. m. Die Menge der festen Stoffe ist 4,4—22,6 p. m. Die molekulare Konzentration ist ebenfalls sehr schwankend, und die Gefrierpunktserniedrigung hängt wesentlich von dem NaCl-Gehalte ab. Ardin-Delteil fand $\Delta = -0{,}08 - 0{,}46^0$, als Mittel $0{,}237^0$. Brieger und Diesselhorst fanden

[1]) Trümpy u. Luchsinger, Pflügers Arch. **18**; Heuss, Malys Jahresb. **22**; Camerer, Zeitschr. f. Biol. **41**; Moriggia, Moleschott, Unters. zur Naturlehre **11**; Smith, Journ. of Physiol. **11**. Hinsichtlich der älteren Literatur über den Schweiss vergl. man Hermanns Handb. **5**, Tl. 1, S. 421 u. 543.

bei einem Gehalte des Schweisses von bezw. 2,9, 7,07 und 13,5 p. m. NaCl, Δ gleich, bezw. 0,322°, 0,608° und 1,002°. TARUGI und TOMASINELLI[1]) fanden Δ im Durchschnitt gleich 0,52°. Die organischen Stoffe sind Neutralfette, Cholesterin, flüchtige Fettsäuren, Spuren von Eiweiss — beim Pferde regelmässig nach LECLERC und SMITH; beim Menschen regelmässig nach GAUBE; nach LEUBE[2]) bisweilen nach heissen Bädern, bei Morbus Brightii und nach Pilokarpingebrauch — ferner Kreatinin (CAPRANICA), aromatische Oxysäuren, Ätherschwefelsäuren von Phenol und Skatoxyl (KAST)[3]) bisweilen auch von Indoxyl, und endlich Harnstoff. Die Menge des Harnstoffes ist von ARGUTINSKY näher bestimmt worden. In zwei Dampfbadversuchen, in welchen im Laufe von 1/2 resp. 3/4 Stunden eine Menge von 225 bezw. 330 ccm Schweiss abgesondert wurden, fand er bezw. 1,61 und 1,24 p. m. Harnstoff. Auf den Harnstoff kamen in den zwei Versuchen von dem Gesamtstickstoffe des Schweisses bezw. 68,5 und 74,9 p. c. Aus den Versuchen von ARGUTINSKY, wie auch aus denen von CRAMER[4]), geht übrigens hervor, dass mit dem Schweisse ein gar nicht zu vernachlässigender Anteil des Gesamtstickstoffes zur Ausscheidung gelangen kann. Dieser Anteil betrug in einem Versuche von CRAMER bei hoher Temperatur und kräftiger Arbeitsleistung sogar 12 p. c. und in den Untersuchungen von ZUNTZ und Mitarbeiter über die Wirkungen des Höhenklimas sogar über 13 p. c. CRAMER fand auch Ammoniak in dem Schweisse. Bei Urämie und bei Anurie in der Cholera kann Harnstoff durch die Schweissdrüsen in solcher Menge abgesondert werden, dass Kristalle davon auf der Haut sich absetzen. Die Mineralstoffe bestehen hauptsächlich aus Chlornatrium mit etwas Chlorkalium, Alkalisulfat und Phosphat. Das relative Mengenverhältnis derselben ist in dem Schweisse ein ganz anderes als in dem Harne (FAVRE[5]), KAST). Das Verhältnis ist nämlich nach KAST folgendes:

Bestandteile und Zusammensetzung.

Bestandteile des Schweisses.

	Chlor	:	Phosphate	:	Sulfate
im Schweisse	1	:	0,0015	:	0,009
im Harne	1	:	0,1320	:	0,397

In dem Schweisse fand KAST das Verhältnis der Ätherschwefelsäure zu der Sulfatschwefelsäure = 1 : 12. Nach Einführung von aromatischen Substanzen nimmt die Menge der Ätherschwefelsäuren in dem Schweisse nicht in demselben Grade wie in dem Harne (vergl. Kap. 15) zu. Die Menge der Mineralstoffe beträgt durchschnittlich 7 p. m.

Ätherschwefelsäure und Sulfatschwefelsäure.

Zucker kann bei Diabetes in den Schweiss übergehen; der Übergang von Gallenfarbstoffen in dieses Sekret ist dagegen nicht sicher bewiesen. Benzoesäure, Bernstein-

Fremde Stoffe.

[1]) ARDIN-DELTEIL, MALYs Jahresb. **30**; BRIEGER u. DIESSELHORST, Deutsch. med. Wochenschr. **29**; B. TARUGI u. G. TOMASINELLI, zit. nach Physiol. Zentralbl. **22**, S. 748.

[2]) LECLERC, Compt. Rend. **107**; GAUBE, MALYs Jahresb. **22**; LEUBE, VIRCHOWs Arch. **48** u. **50** und Arch. f. klin. Med. **7**.

[3]) CAPRANICA, MALYs Jahresb. **12**; KAST, Zeitschr. f. physiol. Chem. **11**.

[4]) ARGUTINSKY, PFLÜGERs Arch. **46**; CRAMER, Arch. f. Hyg. **10**.

[5]) Compt. Rend. **35** und Arch. génér. de Méd. (5) **2**.

säure, Weinsäure, Jod, Arsen, Quecksilberchlorid und Chinin gehen in den Schweiss über. In dem Schweisse hat man ferner Harnsäure bei Gicht und Zystin bei Zystinurie gefunden.

Farbiger Schweiss.

Chromhidrose hat man die Absonderung von gefärbtem Schweisse genannt. Bisweilen hat man den Schweiss von Indigo (Bizio), von Pyozyanin oder von Ferrophosphat (Collmann)[1]) blaugefärbt gesehen. Wahres Blutschwitzen, bei welchem Blutkörperchen durch die Drüsenmündungen austreten, ist angeblich auch beobachtet worden.

Der Gaswechsel durch die Haut ist allerdings bei den unbeschuppten Amphibien von sehr grosser Bedeutung; bei Säugetieren, Vögeln und Menschen ist er dagegen dem Gaswechsel in den Lungen gegenüber von sehr untergeordnetem Umfange. Die Sauerstoffaufnahme durch die Haut, zuerst von Regnault und Reiset bewiesen, ist äusserst gering und nach Zuelzer beträgt sie beim Menschen im günstigsten Falle $^1/_{100}$ von der Sauerstoffaufnahme durch die Lungen. Die Menge der durch die Haut ausgeschiedenen Kohlensäure wächst mit zunehmender Temperatur (Aubert, Röhrig, Fubini und Ronchi, Barratt, nach Willebrand jedoch erst von 33° C ab[2]). Sie steigt überhaupt bei Hyperämien der Haut und besonders nach Muskelarbeit. Sie soll ferner im Lichte grösser als im Dunkel sein. Während der Verdauung ist sie grösser als im nüchternen Zustande und nach vegetabilischer Nahrung grösser als nach animalischer (Fubini und Ronchi). Die von verschiedenen älteren Forschern für die ganze Hautoberfläche pro 24 Stunden berechneten Mengen schwanken zwischen 2,23 und 32,8 g. Nach Schierbeck und Willebrand[3]) ist die Menge als Mittel 7,5—9 g., und sie wird gewöhnlich auf etwa 1,5 p. c. der durch die Lungen ausgeschiedenen Menge geschätzt. Bei einem Pferde fand Zuntz mit Lehmann und Hagemann[4]) für 24 Stunden eine Kohlensäureausscheidung durch Haut und Darm, die nahe 3 p. c. der Gesamtatmung entsprach. Von dieser Kohlensäuremenge kamen etwas weniger als $^4/_5$ auf die Hautatmung. Nach denselben Forschern macht die Hautatmung etwa $2^1/_2$ p. c. der gleichzeitigen Lungenatmung aus.

Gaswechsel durch die Haut.

---

[1]) Bizio, Wien. Sitz.-Ber. **39**; Collmann, zit. nach v. Gorup-Besanez, Lehrb. d. physiol. Chem., 4. Aufl., S. 555.

[2]) Zuelzer, Zeitschr. f. klin. Med. **53**; Aubert, Pflügers Arch. **6**: Röhrig, Deutsch. klin. 1872, S. 209; Fubini u. Ronchi, Moleschott, Unters. z. Naturlehre **12**; Barratt, Journ. of Physiol. **21**; Willebrand, Skand. Arch. f. Physiol. **13**.

[3]) Vergl. Hoppe-Seyler, Physiol. Chem., S. 580; Schierbeck, Arch. f. (Anat. u.) Physiol. 1892; Willebrand l. c.

[4]) Arch. f. (Anat. u.) Physiol. 1894 und Malys Jahresb. **24**.

Siebzehntes Kapitel.

Chemie der Atmung.

Während des Lebens findet ein stetiger Austausch von Gasen zwischen dem Tierkörper und dem umgebenden Medium statt. Sauerstoff wird aufgenommen und Kohlensäure abgegeben. Dieser Austausch von Gasen, welchen man als Respiration bezeichnet, wird beim Menschen und den Wirbeltieren von den im Körper zirkulierenden Nahrungssäften, Blut und Lymphe, vermittelt, indem nämlich diese in stetigem Verkehr mit dem äusseren Medium einerseits und den Gewebselementen andererseits sich befinden. Ein derartiger Austausch von gasförmigen Bestandteilen kann überall da stattfinden, wo die anatomischen Verhältnisse kein Hindernis dafür abgeben, und sie kann beim Menschen im Darmkanale, durch die Haut und in den Lungen von statten gehen. Dem Gaswechsel in den Lungen gegenüber ist jedoch der schon in dem Vorigen besprochene Gaswechsel im Darmkanale und durch die Haut sehr geringfügig. Aus diesem Grunde wird in diesem Kapitel nur der Gaswechsel zwischen Blut und Lungenluft einerseits und Blut, bezw. Lymphe und Geweben andererseits besprochen. Jenen bezeichnet man oft als äussere, diesen als innere Respiration.

Die Respiration.

I. Die Gase des Blutes.

Seit den bahnbrechenden Untersuchungen von Magnus und Lothar Meyer sind die Gase des Blutes wiederholt Gegenstand sorgfältiger Untersuchungen hervorragender Forscher gewesen, unter denen vor allem C. Ludwig und seine Schüler, E. Pflüger und seine Schule und Chr. Bohr zu nennen sind. Durch diese Untersuchungen ist nicht nur die Wissenschaft mit einer Fülle von Tatsachen bereichert worden, sondern es haben auch die Methoden selbst eine grössere Vervollkommnung und Zuverlässigkeit erlangt. Bezüglich dieser Methoden wie auch bezüglich der Gesetze für die Absorption der Gase von Flüssigkeiten, der Dissoziation und anderer hierher gehörigen Fragen muss jedoch, da es hier nur um eine kurzgefasste Darstellung der wichtigsten Tat-

Blutgase.

sachen sich handeln kann, auf ausführliche Lehrbücher der Physiologie, der Physik und der gasanalytischen Methoden hingewiesen werden.

Die im Blute unter physiologischen Verhältnissen vorkommenden Gase sind Sauerstoff, Kohlensäure und Stickstoff nebst Spuren von Argon und vielleicht auch Kohlenoxyd. Spuren von Wasserstoff und Sumpfgas kommen auch bisweilen vor. Der Stickstoff kommt in nur sehr kleiner Menge, im Mittel zu 1,2 Vol. Prozent, die Menge hier wie überall in dem Folgenden bei 0^0 C und 760 mm Hg-Druck berechnet, vor. Der Stickstoff scheint im Blute wenigstens zum unverhältnismässig grössten Teil einfach absorbiert zu sein. Er scheint, ebenso wie das Argon, keine direkte Rolle in den Lebensvorgängen zu spielen, und seine Menge scheint in dem Blute verschiedener Gefässbezirke annähernd dieselbe zu sein.

Menge des Stickstoffes.

Anders verhält es sich mit dem Sauerstoffe und der Kohlensäure, deren Mengen bedeutenden Schwankungen unterliegen, nicht nur in dem aus verschiedenen Gefässbezirken stammenden Blute, sondern auch infolge mehrerer Verhältnisse, wie einer verschiedenen Zirkulationsgeschwindigkeit und Lungenventilation, einer verschiedenen Temperatur, Alkaleszenz des Blutes, Ruhe und Arbeit usw. Der am meisten hervortretende Unterschied im Gasgehalte betrifft das arterielle und das venöse Blut.

Die Menge des Sauerstoffes im arteriellen Blute (von Hunden) beträgt im Mittel 22 Vol. Prozent (Pflüger, Bohr und Henriques). Im Menschenblute fand Setschenow etwa dieselbe Menge, 21,6 Vol. Prozent. In anderer Weise, nämlich durch Schütteln des venösen Menschenblutes mit atmosphärischer Luft, hat Loewy erst die Menge Sauerstoff, welche das Blut aufnehmen kann, bestimmt, und dann daraus den Gehalt des arteriellen Menschenblutes an Sauerstoff berechnet. Er berechnete als Mittel 18 Vol. Prozent. Für das Blut von Pflanzenfressern wie Pferd, Hammel, Kaninchen und von Vögeln (Huhn und Ente) hat man niedrigere Zahlen gefunden, nämlich 14—10,7 p. c. (Zuntz und Hagemann, Sczelkow, Walter, Jolyet). Das venöse Blut hat in verschiedenen Gefässbezirken einen sehr wechselnden Gehalt an Sauerstoff. Durch Zusammenstellung einer grossen Anzahl Analysen von verschiedenen Forschern hat Zuntz indessen berechnet, dass das venöse Blut des rechten Herzens als Mittel 7,15 p. c. Sauerstoff weniger als das arterielle Blut enthält.

Menge des Sauerstoffes.

Die Menge der Kohlensäure in dem arteriellen Blute (von Hunden) ist etwa 40 Vol. Prozent (Ludwig, Setschenow, Pflüger, P. Bert, Bohr und Henriques u. a.) oder etwas darüber. Bei Pflanzenfressern und den genannten Vögeln ist der Gehalt des arteriellen Blutes an Kohlensäure höher als beim fleischfressenden Hunde. In dem arteriellen Blute vom Menschen fand Setschenow 40,3 Vol. Prozent, Der Gehalt des venösen Blutes an Kohlensäure schwankt noch mehr (Ludwig, Pflüger und deren Schüler P. Bert, Mathieu und Urbain u. a.). Nach den Berechnungen von Zuntz soll das venöse Blut vom rechten Herzen etwa 8,2 p. c. Kohlensäure mehr als das arterielle enthalten.

Menge der Kohlensäure.

Die mittlere Menge dürfte zu etwa 50 Vol. Prozent angeschlagen werden können. In dem Erstickungsblute fand Holmgren sogar 69,21 Vol. Prozent Kohlensäure [1]).

Der Sauerstoff ist nur zu einem kleinen Teil gelöst in dem Plasma, dessen Absorptionsfähigkeit für Sauerstoff nach Bohr 97,5 p. c. von der des Wassers beträgt. Die Hauptmenge, d. h. fast sämtlicher Sauerstoff, ist also von dem Hämoglobin locker gebunden. Die Menge Sauerstoff, welche in dem Hundeblute enthalten ist, stimmt auch tatsächlich gut mit derjenigen Menge überein, welche man, nach der sauerstoffbindenden Fähigkeit des Hämoglobins und der Menge des letzteren in dem Hundeblute zu urteilen, darin zu erwarten hätte. Inwieweit das kreisende arterielle Blut mit Sauerstoff gesättigt sei, ist schwierig zu entscheiden, weil stets unmittelbar nach dem Aderlasse eine Sauerstoffzehrung in demselben stattfindet. Dass es im Leben nicht ganz vollständig mit Sauerstoff gesättigt ist, scheint jedoch unzweifelhaft zu sein. Die Gesetze, nach denen die Sauerstoffbindung im Blute geschieht, werden unten bei Besprechung des Gasaustausches zwischen Blut und Lungenluft ihre Erwähnung finden.

Bindung des Sauerstoffes im Blute.

Die Kohlensäure des Blutes findet sich teils, und zwar nach den Untersuchungen von Alex. Schmidt [2]), Zuntz [3]) und L. Fredericq [4]) zu mindestens $^1/_3$, in den Blutkörperchen und teils, und zwar zum grössten Teil, in dem Plasma, bezw. dem Serum. Nach Bohr [5]) kann man einen Druck von 30 mm als den ungefähren durchschnittlichen Druck der Kohlensäure im Organismus betrachten und bei einem solchen Drucke beträgt die von 100 ccm Blut physikalisch gelöste CO_2 2,01 ccm. Da das Blut bei derselben Spannung etwa 40 Vol. p. c. Kohlensäure aufnimmt, sind also etwa 5 p. c. der gesamten Kohlensäure einfach gelöst. Unter der Annahme, dass die Blutkörperchen etwa $^1/_3$ von dem Volumen des Blutes ausmachen, kommen von der physikalisch gelösten Kohlensäure 0,59 ccm auf die Blutkörperchen und 1,42 ccm auf das Plasma.

Verteilung der Kohlensäure auf Blutkörperchen und Plasma.

Da die Blutkörperchen in 100 ccm Blut, dem oben Gesagten zufolge, gegen 14 ccm CO_2 bei dem obigen Drucke aufnehmen, ist also nur ein kleiner Teil ihrer Kohlensäure physikalisch gelöst. Die Hauptmasse ist locker gebunden und der kohlensäurebindende Bestandteil derselben scheint einerseits das an Phosphorsäure, Oxyhämoglobin, bezw. Hämoglobin und Globulin gebundene Alkali

[1]) Angaben über die Mengenverhältnisse der Blutgase findet man in dem Artikel von N. Zuntz „Die Gase des Blutes“ in L. Hermanns Handb. d. Physiol. 4. Tl. 2. S. 33—43 (wo man auch ausführliche Detailangaben und die einschlägige Literatur findet) ferner bei Bohr in Nagels Handb. der Physiol. des Menschen. Bd. 1, erste Hälfte 1905 und bei A. Loewy in Handb. d. Bioch. von C. Oppenheimer Bd. 4.

[2]) Ber. d. k. sächs. Gesellsch. d. Wiss. Math.-phys. Klasse. 1867.

[3]) Zentralbl. f. d. med. Wiss. 1867, S. 529.

[4]) Recherches sur la constitution du Plasma sanguin. 1878. S. 50, 51.

[5]) Bezüglich der Arbeiten von Bohr wird hier und in dem Folgenden auf das Handb. der Physiol. des Menschen von W. Nagel, Bd. 1, erste Hälfte, hingewiesen.

und andererseits das Hämoglobin selbst zu sein. Dass in den roten Blutkörperchen Alkaliphosphat in solcher Menge enthalten ist, dass es für die Kohlensäurebindung in Betracht kommen kann, ist wohl nicht zu bezweifeln, und man muss annehmen, dass aus dem Diphosphate bei einem grösseren Partiardrucke der Kohlensäure Monophosphat und Alkalibikarbonat entstehen, während bei einem niedrigeren Partiardrucke der Kohlensäure die Massenwirkung der Phosphorsäure wieder zur Geltung kommt, so dass, unter Freiwerden von Kohlensäure, eine Rückbildung von Alkalidiphosphat stattfindet. Dass der Blutfarbstoff, besonders das Oxyhämoglobin, welches aus kohlensaurem Natron Kohlensäure im Vakuum austreiben kann, wie eine Säure sich verhält, ist allgemein angenommen, und da die Globuline ebenfalls wie Säuren sich verhalten (vergl. unten), dürften auch diese Stoffe in den Blutkörperchen als Alkaliverbindungen vorkommen. Das Alkali der Blutkörperchen muss also nach dem Gesetze der Massenwirkung zwischen der Kohlensäure, der Phosphorsäure und den anderen als Säuren wirkenden Bestandteilen der Blutkörperchen — unter diesen vor allem dem Blutfarbstoffe, da das Globulin seiner geringen Menge wegen kaum von Bedeutung sein dürfte — sich verteilen. Bei grösserer Massenwirkung oder grösserem Partiardrucke der Kohlensäure muss auf Kosten des Diphosphates und der anderen Alkaliverbindungen Bikarbonat entstehen, während bei erniedrigtem Partiardrucke desselben Gases unter Entweichen von Kohlensäure das Alkalidiphosphat und die übrigen Alkaliverbindungen auf Kosten des Bikarbonates zurückgebildet werden müssen.

Bindung der Kohlensäure in den roten Blutkörperchen.

Das Hämoglobin soll jedoch, wie die Untersuchungen von Setschenow[1]) und Zuntz, vor allem aber von Bohr und Torup[2]) gezeigt haben, selbst bei Abwesenheit von Alkali die Kohlensäure locker binden können. Bohr hat auch gefunden, dass die Dissoziationskurve des Kohlensäurehämoglobins mit der Kurve der Kohlensäureaufnahme, resp. Kohlensäureabgabe des Blutes wesentlich übereinstimmt, aus welchem Grunde Bohr und Torup dem Hämoglobin selbst und nicht seiner Alkaliverbindung eine wesentliche Bedeutung für die Kohlensäurebindung im Blute zuerkennen. Nach Bohr soll hierbei das Hämoglobin gleichzeitig Sauerstoff und Kohlensäure in der Weise binden können, dass der Sauerstoff von dem Farbstoffkerne und die Kohlensäure von dem Eiweisskomponenten gebunden wird. Da aber nach den Untersuchungen von Zuntz[3]) die Verbindung des Hämoglobins mit dem Alkali erst bei einer Kohlensäurespannung von mehr als 70 mm in erheblicherem Grade gespaltet wird, kann man annehmen, dass bei den im Organismus gewöhnlichen Kohlensäuredrucken die Bindung der Kohlensäure in den Blutkörperchen nicht wesentlich durch das Alkali, sondern hauptsächlich durch das Hämoglobin geschieht.

Hämoglobin und Kohlensäurebindung.

Die Hauptmenge der Blutkohlensäure findet sich in dem Blutplasma oder

[1]) Zentralbl. f. d. med. Wiss. 1877. Vergl. auch Zuntz in Hermanns Handb. S. 76.

[2]) Zuntz l. c. S. 76; Bohr, Malys Jahresb. **17**; Torup ebenda.

[3]) Zentralbl. f. d. med. Wiss. 1867.

dem Blutserum, was schon daraus erhellt, dass das Serum reicher an Kohlensäure als das entsprechende Blut selbst ist. Bei Auspumpungsversuchen an Blutserum hat man nun gefunden, dass die Hauptmenge der in demselben enthaltenen Kohlensäure an das Vakuum direkt abgegeben wird, während ein kleinerer Teil erst nach Zusatz von einer Säure ausgepumpt werden kann. Wie eine Säure wirken auch die roten Blutkörperchen, weshalb auch aus dem Blute alle Kohlensäure mittelst des Vakuums entfernt werden kann. Ein Teil der Kohlensäure ist also in dem Serum fest chemisch gebunden.

Die Kohlensäure im Plasma und Serum.

Bei Absorptionsversuchen mit Blutserum hat man weiter gefunden, dass die auspumpbare Kohlensäure zu grossem Teil locker chemisch gebunden ist, und aus dieser lockeren Bindung der Kohlensäure folgt dann weiter mit Notwendigkeit, dass das Serum auch physikalisch gelöste Kohlensäure enthalten muss. Für die Bindungsform der in dem Serum, bezw. dem Plasma enthaltenen Kohlensäure finden sich also die folgenden drei Möglichkeiten: 1. Ein Teil der Kohlensäure ist physikalisch gelöst, 2. ein anderer Teil ist locker chemisch gebunden und 3. ein dritter Teil ist fest chemisch gebunden.

Bindungsformen der Kohlensäure.

Die Menge der von Serum physikalisch gelösten Kohlensäure dürfte, da die Menge solcher Kohlensäure in dem 100 ccm Blut entsprechenden Plasma oben zu 1,42 ccm geschätzt wurde, höchstens etwa 2 Vol. p. c. betragen.

Physikalisch gelöste Kohlensäure.

Die Menge der fest chemisch gebundenen Kohlensäure in dem Blutserum fällt mit dem Gehalte desselben an Alkalikarbonat zusammen. Diese Menge ist indessen nicht bekannt und sie kann weder aus der durch Titrierung gefundenen Alkaleszenz noch aus dem nach Einäscherung gefundenen Alkaliüberschusse berechnet werden, weil das Alkali nicht nur an Kohlensäure sondern auch an andere Stoffe, besonders Eiweiss, gebunden ist. Die Menge der fest chemisch gebundenen Kohlensäure kann auch nicht als Rest nach dem Auspumpen im Vakuum ohne Säurezusatz ermittelt werden, weil allem Anscheine nach gewisse wie Säuren wirkende Bestandteile des Serums dabei Kohlensäure aus dem einfachen Karbonate austreiben. Die Menge der durch das Vakuum allein, ohne Säurezusatz, nicht austreibbaren Kohlensäure des Hundeblutserums betrug in den von Pflüger[1]) ausgeführten Bestimmungen 4,9—9,3 Vol. Prozent.

Fest gebundene Kohlensäure.

Aus dem Vorkommen von einfachem Alkalikarbonat in dem Blutserum folgt selbstverständlich, dass ein Teil der auspumpbaren, locker gebundenen Kohlensäure des Serums als Bikarbonat vorkommen muss. Das Vorkommen dieser Verbindung in dem Blutserum ist auch direkt nachgewiesen worden. Bei Auspumpungs- wie auch bei Absorptionsversuchen verhält sich indessen das Serum in anderer Weise als eine Lösung von Bikarbonat, bezw. Karbonat entsprechender Konzentration, und nur aus dem Vorkommen von Bikarbonat in dem Serum kann also das Verhalten der locker gebundenen Kohlensäure des

Bikarbonat.

[1]) E. Pflüger, Über die Kohlensäure des Blutes. Bonn 1864. S. 11. Zit. nach Zuntz in Hermanns Handb. S. 65.

Serums nicht erklärt werden. Mit dem Vakuum lässt sich nämlich aus dem Serum stets reichlich mehr als die Hälfte der nicht physikalisch gelösten Kohlensäure desselben entfernen, was natürlich nicht der Fall sein könnte, wenn es bei der Auspumpung nur um den Übergang von doppelt kohlensaurem Salz in das einfach saure Salz sich handelte. Da man nun weiter ausser dem Bikarbonate keine Kohlensäureverbindung in dem Serum mit Sicherheit kennt, aus welcher die Kohlensäure bei dem Evakuieren durch einfache Dissoziation freigemacht werden könnte, so wird man zu der Annahme genötigt, dass in dem Serum neben der Kohlensäure auch andere schwache Säuren enthalten sein müssen, welche mit ihr um den Besitz des Alkalis kämpfen und im Vakuum aus einfachem Karbonate die Kohlensäure verdrängen können. Die durch Auspumpen aus dem Blutserum austreibbare Kohlensäure, welche, abgesehen von der physikalisch gelösten Menge, gewöhnlich als „locker chemisch gebundene Kohlensäure" bezeichnet wird, ist also nur zum Teil in dissoziierbarer lockerer Bindung enthalten; zum anderen Teil stammt sie aus dem einfachen Karbonate her, aus welchem sie beim Evakuieren durch andere schwache Säuren des Serums ausgetrieben wird.

Locker gebundene Kohlensäure.

Als solche schwache Säuren hat man teils die Phosphorsäure und teils die Globuline bezeichnet. Die Bedeutung des Alkalidiphosphates für die Kohlensäurebindung ist durch die Untersuchungen von Fernet dargetan worden; aber die Menge dieses Salzes in dem Serum ist jedoch, wenigstens in gewissen Blutarten, wie z. B. im Rinderblutserum, so gering, dass sie wohl ohne wesentliche Bedeutung sein dürfte. Bezüglich der Globuline ist Setschenow der Ansicht, dass sie zwar nicht selbst wie Säuren wirken, dass sie aber mit der Kohlensäure eine Verbindung, die Karboglobulinsäure, eingehen, welche das Alkali binden soll. Nach Sertoli[1]), dessen Ansicht in Torup einen Verteidiger gefunden hat, sollen dagegen die Globuline selbst Säuren sein, die in dem Blutserum an Alkali gebunden sind. In beiden Fällen würden also die Globuline, indirekt oder direkt, denjenigen Hauptbestandteil des Plasmas oder des Blutserums darstellen, welcher nach dem Gesetze der Massenwirkung mit der Kohlensäure um den Besitz des Alkalis kämpfen würde. Bei einem grösseren Partiardrucke der Kohlensäure entnimmt diese letztere dem Globulinalkali einen Teil des Alkalis und es entsteht Bikarbonat; bei niedrigerem Kohlensäurepartiardrucke entweicht Kohlensäure und es wird dem Bikarbonate durch das Globulin Alkali entnommen. Hierzu kommt noch, dass die obengenannte Karboglobulinsäure vielleicht selbst als eine dissoziable Verbindung zwischen Kohlensäure und Eiweiss anzusehen sein dürfte.

Bedeutung der Globuline für die Kohlensäurebindung.

Die Annahme, dass die Eiweisskörper des Blutes als kohlensäurebindende Stoffe wirksam sind, hat durch die Untersuchungen Siegfrieds[2]) über die Bindung der Kohlensäure durch amphotäre Aminokörper sehr an Wahrschein-

[1]) Vergl. Hoppe-Seylers med.-chem. Unters. **3**. 1868.

[2]) Zeitschr. f. physiol. Chem. **44** u. **46**.

lichkeit gewonnen, SIEGFRIED fand nämlich, dass Aminosäuren Kohlensäure binden und dadurch in Karbaminosäuren — Glykokoll z. B. in Karbaminoessigsäure $CH_2(-H)—N—COOH$ / $COOH$ — übergehen können, und dass die Kohlensäure leicht aus diesen Verbindungen wieder abgespalten wird. In derselben Weise wie die Aminosäuren verhalten sich auch Peptone und Serumeiweissstoffe bei Gegenwart von Kalziumhydroxyd. Es werden Eiweisskarbaminosäuren gebildet und die Möglichkeit einer solchen Kohlensäurebindung muss man also ebenfalls berücksichtigen.

Kohlensäure und Aminosäuren.

In dem Obigen ist das Alkali als der wesentlichste und wichtigste kohlensäurebindende Bestandteil des Blutserums bezeichnet worden. Für eine solche Auffassung spricht auch der Umstand, dass der Gehalt des Blutes an Kohlensäure mit abnehmendem Alkaligehalte desselben stark abnimmt. Ein solches Verhalten findet z. B. bei Vergiftung mit Mineralsäuren statt. So fand WALTER im Blute von Kaninchen, welchen er Salzsäure in den Magen eingeführt hatte, nur 2—3 Vol. Prozent Kohlensäure. In dem komatösen Stadium der Zuckerharnruhr (Diabetes mellitus) scheint auch das Alkali des Blutes zum grossen Teil durch saure Verbindungen (β-Oxybuttersäure) gesättigt zu sein (STADELMANN, MINKOWSKI), und dementsprechend fand MINKOWSKI[1]) auch in dem Blute eines komatösen Diabetikers nur 3,3 Vol. Prozent Kohlensäure.

Kohlensäure und Alkaligehalt des Blutes.

Die Gase der Lymphe und Sekrete.

Die Gase der Lymphe sind dieselben wie im Blutserum, und jene Flüssigkeit steht bezüglich sowohl der Mengen der verschiedenen Gase wie auch der Art der Kohlensäurebindung dem Blutserum sehr nahe. Über die Gase der Menschenlymphe liegen Untersuchungen von DAENHARDT und HENSEN[2]) vor, wobei es indessen fraglich bleibt, ob die untersuchte Lymphe als eine ganz normale zu betrachten war. Die Gase normaler Hundelymphe sind zum ersten Male von HAMMARSTEN[3]) untersucht worden. Diese Gase enthielten höchstens Spuren von Sauerstoff und bestanden aus 37,4—53,1 p. c. CO_2 und 1,6 p. c. N, bei 0^0 C und 760 mm Hg Druck berechnet. Die Kohlensäure war etwa zur Hälfte fest chemisch gebunden. Ihre Menge war in der Lymphe grösser als im Serum des arteriellen, aber kleiner als in dem des venösen Blutes.

Gase der Lymphe.

Die auffallende Beobachtung von H. BUCHNER, dass die nach der Erstickung aufgefangene Lymphe ärmer an Kohlensäure als die des atmenden Tieres ist, erklärt ZUNTZ[4]) durch die alsbald nach dem Tode in den Geweben

[1]) WALTER, Arch. f. exp. Path. u. Pharm. **7**; STADELMANN ebenda **17**; MINKOWSKI, Mitteil. a. d. med. Klinik in Königsberg 1888.

[2]) VIRCHOWS Arch. **37**.

[3]) Ber. d. k. sächs. Gesellsch. d. Wiss., math.-phys. Klasse **23**.

[4]) H. BUCHNER, Arbeiten a. d. physiol. Anstalt zu Leipzig 1876; ZUNTZ l. c. S. 85.

und speziell in den Lymphdrüsen beginnende Säurebildung, durch welche ein Teil des Alkalikarbonates in der Lymphe zersetzt wird.

Die Sekrete sind mit Ausnahme des Speichels, in welchem von Pflüger und Külz beziehungsweise 0,6 und 1 p. c. Sauerstoff gefunden wurden, fast sauerstofffrei. Die Menge des Stickstoffes ist dieselbe wie im Blute, und die Hauptmasse der Gase bildet die Kohlensäure. Die Menge der letzteren hängt hauptsächlich von der Reaktion, d. h. von der Menge des Alkalis ab. Dies geht namentlich aus den Analysen von Pflüger hervor. In einer stark alkalischen Galle fand er 19 p. c. auspumpbare und 54,9 p. c. festgebundene, in einer neutralen Galle dagegen 6,6 p. c. auspumpbare und 0,8 p. c. festgebundene Kohlensäure. Der alkalische Speichel ist ebenfalls sehr reich an Kohlensäure. Als Mittel aus zwei von Pflüger ausgeführten Analysen ergab sich für den Submaxillarisspeichel des Hundes ein Gehalt von 27,5 p. c. auspumpbarer und 47,4 p. c. chemisch gebundener oder im ganzen von 74,9 p. c. Kohlensäure. In dem Parotisspeichel des Menschen fand Külz[1]) in maximo 65,78 p. c. Kohlensäure von denen 3,31 p. c. auspumpbar und 62,47 p. c. fest chemisch gebunden waren. Aus diesen und anderen Angaben über die Mengen der auspumpbaren und der chemisch gebundenen Kohlensäure in den alkalischen Sekreten folgt, dass in ihnen wenigstens nicht in merkbarer Menge irgend welche, den Eiweisskörpern des Blutserums analog, d. h. als schwache Säuren, wirkende Stoffe vorkommen.

Gase der Sekrete.

Die sauren oder jedenfalls nicht alkalischen Sekrete, Harn und Milch, enthalten dagegen bedeutend weniger Kohlensäure, die fast ihrer ganzen Menge nach auspumpbar ist und die zum Teil von dem Natriumphosphate locker gebunden zu sein scheint. Die von Pflüger in Milch und Harn für die Gesamtkohlensäure gefundenen Zahlen waren bezw. 10 und 18,1—19,7 p. c. CO_2.

Über den Gasgehalt pathologischer Transsudate liegen besondere Untersuchungen von Ewald[2]) vor. Er fand in diesen Flüssigkeiten von Sauerstoff nur Spuren oder jedenfalls nur sehr geringfügige Mengen, von dem Stickstoffe aber etwa dieselben Mengen wie im Blute. Der Gehalt an Kohlensäure war grösser als in der Lymphe (von Hunden) und in einigen Fällen sogar grösser als in dem Erstickungsblute (Hundeblut). Die Spannung der Kohlensäure war grösser als im venösen Blute. In den Exsudaten nimmt der Gehalt an Kohlensäure, namentlich an festgebundener, mit dem Alter der Flüssigkeit zu, wogegen umgekehrt die Gesamtmenge Kohlensäure und besonders die Menge der fest gebundenen mit dem Gehalte an Eiterkörperchen abnimmt.

Gasgehalt der Transsudate.

---

[1]) Pflüger, in seinem Arch. **1** u. **2**; Külz, Zeitschr. f. Biol. **23**. Es scheint, als wären die Zahlen von Külz nicht bei 760 mm Hg, sondern bei 1 m berechnet worden.

[2]) C. A. Ewald, Arch. f. (Anat. u.) Physiol. 1873 u. 1876.

II. Der Gasaustausch zwischen dem Blute einerseits und der Lungenluft und den Geweben andererseits.

In der Einleitung (Kap. 1, S. 3) wurde schon erwähnt, dass man heutzutage, namentlich infolge der Untersuchungen von Pflüger und seinen Schülern, der Ansicht ist, dass die Oxydationen im Tierkörper nicht in den Flüssigkeiten und Säften verlaufen, sondern wenigstens hauptsächlich an die Formelemente und Gewebe gebunden sind. Es ist allerdings wahr, dass im Blute selbst Oxydationen, wenn auch in geringem Umfange, verlaufen; aber diese Oxydationen rühren, wie es scheint, wesentlich von den Formelementen des Blutes her und sie widersprechen nicht dem obigen Satze, dass die Oxydationen fast ausschliesslich in Zellen und der Hauptsache nach in den Geweben verlaufen. Ort der Oxydationen.

Der Gaswechsel in den Geweben, den man auch als „innere Atmung" bezeichnet hat, besteht hauptsächlich darin, dass aus dem Blute in den Kapillaren Sauerstoff in die Gewebe hinein überwandert, während umgekehrt die Hauptmasse der Blutkohlensäure aus den Geweben stammt und aus ihnen in das Blut der Kapillaren übergeht. Der Gaswechsel in den Lungen, den man als „äussere Atmung" bezeichnet hat, muss umgekehrt, wie ein Vergleich der ein- und ausgeatmeten Luft lehrt, darin bestehen, dass das Blut aus der Lungenluft Sauerstoff aufnimmt und an dieselbe Kohlensäure abgibt. Dies schliesst natürlich nicht aus, dass in den Lungen wie in jedem anderen Gewebe eine innere Atmung, also eine Verbrennung unter Aufnahme von Sauerstoff und Kohlensäurebildung stattfindet. Nach Bohr und Henriques[1]) sollen indessen die Lungen einen allerdings sehr wechselnden, aber bisweilen sehr bedeutenden Anteil an dem gesamten Stoffwechsel haben. Dieser Anteil, welcher als Mittel 33 p. c. des gesamten Stoffumsatzes beträgt, kann sogar bis zu über 60 p. c. desselben steigen und er rührt nach ihnen daher, dass in den Geweben gebildete intermediäre Stoffwechselprodukte in den Lungen verbrannt werden. Zum Teil ist er wohl aber auch ein Ausdruck der von ihnen angenommenen sekretorischen Arbeit der Lungen. Äussere und innere Atmung.

Welcher Art sind nun die bei diesem doppelten Gaswechsel sich abspielenden Prozesse? Ist der Gasaustausch einfach die Folge der ungleichen Spannung der Gase im Blute einerseits und Lungenluft, bezw. Geweben andererseits? Gehen die Gase also, den Gesetzen der Diffusion entsprechend, von dem Orte des höheren Druckes zu dem des niedrigeren über oder sind hierbei auch andere Kräfte und Prozesse wirksam? Triebkräfte des Gaswechsels.

Diese Fragen fallen der Hauptsache nach mit einer anderen, nämlich mit der nach der Spannung des Sauerstoffes und der Kohlensäure im Blute, bezw. in Lungenluft und Geweben zusammen.

[1]) Zentralbl. f. Physiol. 6 und Malys Jahresb. 27.

Der Sauerstoff kommt zum unverhältnismässig grössten Teil als Oxyhämoglobin im Blute vor, und für die Lehre von der Spannung des Sauerstoffes im Blute müssen also die Gesetze der Dissoziation des Oxyhämoglobins von fundamentaler Bedeutung sein.

Diese Gesetze glaubte man früher durch Untersuchungen an reinen Hämoglobinlösungen ermitteln zu können, und Hüfner[1]) hat an solchem Materiale sehr sorgfältige und wichtige Bestimmungen ausgeführt. Spätere Untersuchungen von Bohr[2]) und seinen Schülern wie auch von Loewy und Zuntz[3]) haben indessen gezeigt, dass die Verhältnisse im Blute andere als in reinen Hämoglobinlösungen sind, was wenigstens zum Teil von einer Veränderung des Hämoglobins bei seiner Darstellung herrühren dürfte. So bindet eine Lösung von Hämoglobin, welches unter Anwendung von Alkohol dargestellt wurde, den Sauerstoff fester als das Blut, und die Dissoziationsspannung des Sauerstoffes ist also grösser im Blute als in einer solchen Hämoglobinlösung.

Sauerstoffaufnahme.

Die Sauerstoffspannung kann, wie Loewy[4]) gezeigt hat, bei verschiedenen Individuen wechseln und sie ist auch für Blut verschiedener Tiere bei demselben Sauerstoffdrucke nicht dieselbe; im Katzenblute ist sie z. B. geringer als im Hunde-, Pferde- und Menschenblut. Die Temperatur ist auch von grosser Bedeutung, indem die Dissoziationsspannung mit steigender Temperatur zunimmt und das Blut also bei demselben Drucke weniger Sauerstoff bei einer höheren als bei einer niedrigeren Temperatur bindet. Der Einfluss der Konzentration der Hämoglobinlösung macht sich derart geltend, dass in der verdünnteren Lösung der Sauerstoff fester gebunden wird (Hüfner, Loewy und Zuntz, Bohr) und dass dementsprechend das mit Wasser lackfarbig gemachte Blut eine geringere Dissoziationsspannung und eine festere Bindung des Sauerstoffes als das unverdünnte Blut zeigt.

Sauerstoffspannung.

Von besonderem Interesse ist es ferner, dass, wie Bohr, Hasselbalch, und Krogh[5]) fanden, die gleichzeitig anwesende CO_2 einen Einfluss auf die Sauerstoffaufnahme derart ausübt, dass bei zunehmender Kohlensäurespannung (auch innerhalb physiologischer Grenzen) die Sauerstoffaufnahme abnimmt. Die Gesetze der Sauerstoffaufnahme müssen also durch Bestimmungen am Blute selbst unter Berücksichtigung der Temperatur und der Kohlensäurespannung ermittelt werden. Eine solche, an Pferdeblut bei 38° C und konstanter Kohlensäurespannung von Krogh[6]) ausgeführte Reihe von Bestimmungen wird hier unten angeführt. Bei Berechnung der Zahlen in Kolonne 4 ist die bei 150 mm O-Druck chemisch gebundene Sauerstoffmenge gleich 100 gesetzt worden.

Sauerstoffaufnahme.

---

[1]) Arch. f. (Anat. u.) Physiol. 1890 u. 1894.

[2]) Vergl. Nagels Handb. und Krogh, Skand. Arch. f. Physiol. **16**.

[3]) Arch. f. (Anat. u.) Physiol. 1904.

[4]) Ebenda.

[5]) Zentralbl. f. Physiol. **17** und Skand. Arch. f. Physiol. **16**.

[6]) Skand. Arch. f. Physiol. **16**.

Spannung des Sauerstoffes in mm.	in 100 ccm Blut: chemisch gebundener Sauerstoff	in 100 ccm Blut: im Plasma gelöster Sauerstoff	Sauerstoff aufgenommen: Prozent chem. gebunden	Sauerstoff aufgenommen: in 100 ccm Plasma gelöst.
10	6,0	0,020	30,0	0,030
20	12,9	0,041	64,7	0,061
30	16,3	0,061	81,6	0,091
40	18,1	0,081	90,4	0,121
50	19,1	0,101	95,4	0,152
60	19,5	0,121	97,6	0,182
70	19,8	0,141	98,8	0,212
80	19,9	0,162	99,5	0,243
90	19,95	0,182	99,8	0,273
150	20,0	0,303	100,0	0,455

Aus der Tabelle ersieht man, dass selbst bei Sauerstoffspannungen, welche nur die Hälfte des Sauerstoffdruckes in der Luft betragen, das Hämoglobin zum allergrössten Teile mit Sauerstoff gesättigt ist. Die Dissoziation ist also bei 70—80 mm Druck nur wenig stärker als bei einem Drucke von 150 mm und sogar bei so niedrigem Druck wie 40—30 mm sind von der ganzen bei 150 mm chemisch aufnehmbaren Sauerstoffmenge noch 90—80 p. c. von dem Hämoglobin gebunden. Sauerstoffbindung.

Aus diesen und anderen älteren Beobachtungen folgt, dass der Sauerstoffpartiardruck auf die Hälfte des in der atmosphärischen Luft herrschenden Druckes sinken kann, ohne dass der Sauerstoffgehalt des Blutes wesentlich beeinflusst wird. Dies stimmt auch gut mit den Erfahrungen von Fränkel und Geppert[1]) über die Wirkung des erniedrigten Luftdruckes auf den Sauerstoffgehalt des Blutes beim Hunde. Bei einem Luftdrucke von 410 mm Hg fanden sie noch den Sauerstoffgehalt des arteriellen Blutes normal. Bei einem Luftdrucke von 378—365 mm war er ein wenig herabgesetzt, und erst bei einer Erniedrigung des Druckes auf 300 mm wurde eine bedeutende Verminderung desselben beobachtet. Als unterste Grenze des Sauerstoffdruckes in der Alveolarluft, bei welcher der Stoffumsatz qualitativ und quantitativ normal ablaufen kann, hat A. Loewy[2]) einen Druck gleich 30 mm Hg gefunden. Wirkung des erniedrigten Sauerstoffdruckes.

Bezüglich der eben erwähnten Wirkung des erniedrigten Luftdruckes hat man jedoch zu beachten, dass die alveoläre Sauerstoffspannung durch Änderung der Atemgrösse derart reguliert wird, dass bei stark herabgesetztem Sauerstoffgehalt der Inspirationsluft, die Alveolarluft, infolge Steigerung der Atemgrösse, trotzdem denselben Sauerstoffgehalt wie bei höherem Sauerstoffpartiardruck der Inspirationsluft zeigen kann (Loewy). So fand z. B. Loewy denselben Sauerstoffgehalt, 6,1 p. c., in der Alveolarluft bei einem Sauerstoffgehalte der Inspirationsluft von 16 und von 10,15 p. c., weil die Atemgrösse in letzterem Falle pro Minute 8,5 Liter gegenüber nur 4,9 im ersteren betrug. Luftdruck und Atemgrösse.

Aus dem hohen Sauerstoff-, bezw. Oxyhämoglobingehalte des arteriellen Blutes könnte man den Schluss ziehen, dass die Spannung des Sauerstoffes in

[1]) Über die Wirkungen der verdünnten Luft auf den Organismus. Berlin 1883.

[2]) A. Loewy, Unters. über die Respiration und Zirkulation etc., Berlin (Hirschwald) 1895; ferner Zentralbl. f. Physiol. **13**, S. 449 und Arch. f. (Anat. u.) Physiol. 1900.

Sauerstoffspannung im arteriellen Blute.

dem arteriellen Blute eine verhältnissmässig hohe sein muss. Dies ist auch sowohl durch ältere Beobachtungen von BERT und HÜFNER wie auch durch die nach der unten bei Besprechung der Kohlensäurespannung zu erwähnenden aerotonometrischen Methode von HERTER, FREDERICQ[1]) u. a. ausgeführten Bestimmungen bestätigt worden. Beim Hunde fand HERTER als Mittel die Sauerstoffspannung im arteriellen Blute gleich einem Drucke von 78,7 mm Hg und FREDERICQ fand sie nach einem verbesserten aerotonometrischen Verfahren gleich 91—99 mm Hg.

Sauerstoffspannung im venösen Blute.

Für das venöse Hundeblut hat man die Sauerstoffspannung aerotonometrisch gleich 20,6—27,7 mm (STRASSBURG, FALLOISE) und mittelst des Lungenkatheters (vergl. unten) gleich 25,5—27 mm (WOLFFBERG, NUSSBAUM) gefunden. Für das venöse Menschenblut wurde sie von LOEWY und v. SCHRÖTTER[2]) als Mittel gleich 37,68 mm gefunden. Für die Frage nach dem Mechanismus der Sauerstoffaufnahme in den Lungen interessieren und jedoch diese Zahlen weniger als die Sauerstoffspannung in dem arteriellen, also in dem die Lunge verlassenden Blute, welche Spannung nach dem obigen zu 90 bis gegen 100 mm Hg geschätzt werden kann.

Diese Werte stimmen jedoch nicht mit den Untersuchungen von BOHR[3]), welcher in vielen Fällen wesentlich höhere Zahlen für die Sauerstoffspannung im arteriellen Blute erhalten hat.

Versuche von Bohr.

BOHR experimentierte an Hunden und er liess das Blut, dessen Gerinnung durch Injektion von Peptonlösung oder Blutegelinfus verhindert wurde, durch einen, von ihm Hämataerometer genannten Apparat aus der einen durchschnittenen Karotis in die andere zurück oder aus der Arteria cruralis in die entsprechende Vena cruralis zurückfliessen. Der Apparat, welcher eine Modifikation der LUDWIGschen Stromuhr darstellt, gestattet nach BOHR einen vollständigen Austausch zwischen den Gasen des durch ihn zirkulierenden Blutes und einem in dem Apparate eingeschlossenen Gasgemenge, dessen Zusammensetzung am Anfange des Versuches bekannt war und nach eingetretenem Diffusionsgleichgewicht zwischen Blut und Gasmischung durch Analyse ermittelt wurde. In dieser Weise wurde die Spannung des Sauerstoffes wie der Kohlensäure im zirkulierenden, arteriellen Blute bestimmt. Während der Versuche wurde auch die Zusammensetzung der Ein- und Ausatmungsluft bestimmt, die Zahl der Atemzüge annotiert und die Grösse des respiratorischen Gaswechsels gemessen. Um einen Vergleich zu ermöglichen zwischen den Gasspannungen im Blute und in einer Exspirationsluft, deren Zusammensetzung der unbekannten Zusammensetzung der Alveolarluft jedenfalls näher als der der gewöhnlichen Exspirationsluft stand, wurde durch besondere Rechnung die Zusammensetzung der ausgeatmeten Luft in dem Augenblicke ermittelt, in welchem dieselbe die Bifurkatur der Trachea passierte. Mit der Tension der Gase in dieser „Bifurkaturluft" konnte also die Tension der Gase im Blute verglichen werden und zwar so, dass der Vergleich in beiden Fällen denselben Zeitraum betraf. In neuester Zeit hat KROGH[4]) einen, demselben Zwecke dienenenden Apparat, Mikrotonometer genannt, konstruiert.

Als Mass für die Sauerstoffspannung im arteriellen Blute erhielt BOHR bei dieser Versuchsanordnung auffallend hohe Zahlen, die in den verschiedenen

[1]) BERT, La pression barométrique Paris 1878; HERTER, Zeitschr. f. physiol. Chem. **3**; HÜFNER l. c.; FREDERICQ, Zentralbl. f. Physiol. **7** und Travaux du laborat. de l'inst. de physiol. de Liège **5**, 1896.

[2]) STRASSBURG, PFLÜGERs Arch. **6**; FALLOISE, Bull. Acad. Roy. Belg. 1902; WOLFFBERG, PFLÜGERs Arch. **4** u. **6**; NUSSBAUM ebenda **7**; LOEWY u. v. SCHRÖTTER, zit. nach LOEWY in OPPENHEIMERs Handb. **4**, S. 76.

[3]) Skand. Arch. f. Physiol. **2** und NAGELs Handb. d. Physiol.

[4]) Skand. Arch. f. Physiol. **20**.

Versuchen zwischen 101 und 144 mm Hg-Druck schwankten. In den Versuchen mit Einatmung von atmosphärischer Luft war in 8 Fällen von 9 und in den Versuchen mit Einatmung von kohlensäurehaltiger Luft in 4 Fällen von 5 die Sauerstoffspannung im arteriellen Blute höher als in der Bifurkarturluft. Die grösste Differenz, um welche die Sauerstoffspannung höher im Blute als in der Lungenluft war, betrug 38 mm Hg. Sauerstoffspannung nach Bohr.

Gegen diese Versuche von Bohr haben Hüfner und Fredericq[1]) die Einwendung gemacht, dass in den fraglichen Versuchen vollständiges Gleichgewicht zwischen der Luft in dem Apparate und den Gasen im Blute wahrscheinlich nicht eingetreten sei. Fredericq hat seine Einwendungen durch Versuche erhärtet, welche gegen die Beweiskraft der Bohrschen Versuche sprechen, während auf der anderen Seite Bohr nicht nur seine Versuchsanordnung verteidigt, sondern auch Fehler in den Versuchen seiner Gegner findet. Zugunsten der von Bohr gefundenen hohen Zahlen sprechen auch die von Haldane und Smith[2]) nach einem ganz anderen Prinzipe ausgeführten Untersuchungen. Einwendungen gegen die Versuche Bohrs.

Das Prinzip der Methode von Haldane ist folgendes. Man lässt das Versuchsindividuum Luft, die eine genau bekannte, sehr kleine Menge Kohlenoxyd (0,045—0,06 p. c.) enthält, so lange atmen, bis keine weitere Absorption von Kohlenoxyd stattfindet und die, durch ein besonderes Titrationsverfahren zu bestimmende prozentige Sättigung des Hämoglobins im arteriellen Blute mit Kohlenoxyd konstant geworden ist. Diese prozentige Sättigung ist abhängig von der Relation zwischen der Tension des Sauerstoffes im Blute und der, aus der Zusammensetzung der Einatmungsluft bekannten Tension des Kohlenoxydes. Wenn die letztere und die prozentige Sättigung mit Kohlenoxyd und Sauerstoff bekannt sind, lässt sich also umgekehrt die Tension des Sauerstoffes im Blute leicht berechnen. Untersuchungen von Haldane und Smith.

Nach diesem Verfahren fanden nun Haldane und Smith noch höhere Zahlen als Bohr für die Sauerstoffspannung im Blute und sie berechneten die Tension des Sauerstoffes im arteriellen Blute des Menschen zu im Mittel rund 293 mm Hg.

Mit den in dem Vorigen mitgeteilten, von verschiedenen Forschern gefundenen Zahlen für Sauerstoffspannung im arteriellen Blute soll nun die Spannung des Sauerstoffes in der Lungenluft verglichen werden.

Über die Zusammensetzung sowohl der inspirierten atmosphärischen Luft wie auch der Exspirationsluft liegen zahlreiche Untersuchungen vor, und man kann sagen, dass diese zwei Luftarten bei 0^0 C und einem Drucke von 760 mm Hg als Mittel folgende Zusammensetzung in Volumprozenten haben.

	Sauerstoff	Stickstoff (+ Argon)	Kohlensäure
Atmosphärische Luft . .	20,96	79,02	0,03
Exspirationsluft	16,03	79,59	4,38

Zusammensetzung der Respirationsluft.

Der Partiardruck des Sauerstoffes in der atmosphärischen Luft entspricht also bei dem mittleren Barometerstande von 760 mm einem Drucke von rund 150 mm Hg. Der Verlust an Sauerstoff, den die Inspirationsluft infolge der Respiration erfährt, beträgt etwa 4,93 p. c., während die Exspirationsluft etwa hundertmal soviel Kohlensäure wie die Inspirationsluft enthält.

---

[1]) Hüfner, Arch. f. (Anat. u.) Physiol. 1890; Fredericq l. c., Fussnote 1, S. 810.

[2]) Haldane, Journ. of Physiol. 18; mit Smith ebenda 20.

Die Exspirationsluft ist indessen bekanntlich ein Gemenge von Alveolarluft mit den in den Luftwegen zurückgebliebenen Resten von inspirierter Luft, und für den Gasaustausch in den Lungen kommt also in erster Linie die Zusammensetzung der Alveolarluft in Betracht. Über die Zusammensetzung der letzteren beim Menschen liegen von verschiedenen Autoren ausgeführte Berechnungen vor. Aus dem von Vierordt bei normaler Respiration gefundenen mittleren Kohlensäuregehalte der Exspirationsluft, 4,63 p. c., hat Zuntz[1]) den wahrscheinlichen Wert des Kohlensäuregehaltes in der Alveolarluft gleich 5,44 p. c. berechnet. Wollte man, von diesem Werte ausgehend, unter der Voraussetzung, dass der Stickstoffgehalt der Alveolarluft nicht wesentlich von dem der Exspirationsluft abweicht, den Mindergehalt der Alveolarluft an Sauerstoff, der Inspirationsluft gegenüber, gleich 6 p. c. annehmen, so würde also die Alveolarluft rund 15 p. c. Sauerstoff enthalten. Da der Totaldruck der Lungenluft, nach Abzug der Wasserdampftension von etwa 50 mm, zu rund 710 mm berechnet werden kann, würde also beim Menschen der Partiardruck des Sauerstoffes auf etwa 106 mm und derjenige der Kohlensäure auf etwa 45 mm anzusetzen sein.

Die Alveolarluft.

Auf Grund mehrerer, an verschiedenen Personen ausgeführten Respirationsversuche hat Loewy aus der Zusammensetzung der Exspirationsluft und der Tiefe der Atemzüge, unter Berücksichtigung der Luft in den oberen Luftwegen — in dem sog. schädlichen Raume — die Zusammensetzung der Alveolarluft des Menschen bei annähernd Atmosphärendruck rechnerisch ermittelt. Er erhielt Zahlen, die für die Sauerstoffspannung meistens zwischen 101 und 105 mm Hg und für die Kohlensäurespannung zwischen 32—42 mm Hg sich bewegten.

Die Alveolarluft.

Ausgehend von dem Kohlensäuregehalte der Alveolarluft beim Hunde kann man auch für dieses Tier die alveolare Sauerstoffspannung berechnen, und sie liegt auch bei ihm oberhalb 100 mm Hg.

Wenn man nun den Sauerstoffpartiardruck in den Alveolen nicht höher als zu etwa 105 mm Hg anschlägt und damit die höchsten, nach der tonometrischen Methode gefundenen Werte für die Sauerstofftension im arteriellen Blute, 91—99 mm Hg, vergleicht, so findet man, dass die Sauerstoffaufnahme in den Lungen einfach nach physikalischen Gesetzen als ein Diffusionsvorgang erklärt werden kann. Ganz anders liegen aber die Verhältnisse, wenn man von den hohen Spannungswerten Bohrs, 101—144 mm Hg, oder den noch höheren Werten von Haldane und Smith ausgeht. Die Sauerstoffspannung im Blute war hier in vielen Fällen bei Haldane und Smith als Mittel bei verschiedenen Tiergattungen sogar immer höher als die Spannung in den Lungen. In diesen Fällen kann der Übergang des Sauerstoffes aus den Lungen in das Blut nicht einfach durch eine Diffusion erklärt werden. Man muss deshalb nach Bohr auch eine besondere spezifische Wirkung der Lunge annehmen, und nach ihm findet neben der Diffusion auch eine sekretorische Wirkung der Lunge statt.

Sauerstoffaufnahme in den Lungen.

[1]) Vergl. Zuntz l. c. Hermanns Handb. S. 105 u. 106.

Wie bezüglich der Sauerstoffaufnahme sind auch hinsichtlich der Kohlensäureabgabe die Ansichten streitig.

Die Spannung der Kohlensäure im Blute ist auf verschiedene Weise von Pflüger und seinen Schülern Wolffberg, Strassburg und Nussbaum[1]) bestimmt worden.

Die aerotonometrische Methode.

Nach der aerotonometrischen Methode lässt man das Blut direkt aus der Arterie oder Vene durch ein Glasrohr fliessen, welches ein Gasgemenge von bekannter Zusammensetzung enthält. Ist die Spannung der Kohlensäure in dem Blute grösser als in dem Gasgemenge, so gibt das Blut an letzteres Kohlensäure ab, während es in entgegengesetztem Falle Kohlensäure aus dem Gasgemenge aufnimmt. Durch Analyse des Gasgemenges nach beendeter Blutdurchleitung lässt sich also feststellen, ob die Spannung der Kohlensäure im Blute grösser, resp. kleiner als in dem Gasgemenge gewesen ist. Durch eine hinreichend grosse Anzahl von Bestimmungen, besonders wenn der Kohlensäuregehalt des Gasgemenges von Anfang an der wahrscheinlichen Tension dieses Gases im Blute möglichst genau entsprechend gewählt wird, kann auch auf diese Weise die Spannung der Kohlensäure im Blute ermittelt werden. Nach derselben Methode ist, wie schon oben erwähnt, auch die Sauerstoffspannung bestimmt worden.

Tension der Kohlensäure im Blute.

Nach der aerotonometrischen Methode ist die Kohlensäurespannung im arteriellen Hundeblute im Mittel zu 2,8 p. c. einer Atmosphäre[2]), einem Drucke von 20 mm Hg entsprechend, von Strassburg bestimmt worden. In dem Blute aus dem rechten Herzen fand Nussbaum eine Kohlensäurespannung von 3,81 p. c. einer Atmosphäre, einem Drucke von 27 mm entsprechend. Strassburg, welcher an nicht tracheotomierten Hunden experimentierte, bei welchen die Ventilation der Lungen also weniger forziert war und die Kohlensäurewerte wahrscheinlich mehr zuverlässig sein dürften, fand in dem venösen Herzblute eine Kohlensäurespannung von 5,4 p. c. einer Atmosphäre, was einem Partiardrucke von 38,3 mm Hg gleichkommt.

Eine andere Methode, welche zuerst von Pflüger und seinen Schülern, Wolffberg und Nussbaum, benutzt wurde, ist die Absperrung eines Teiles der Lunge mittelst des Lungenkatheters.

Katheterisierung der Lunge.

Das Prinzip ihres Verfahrens war folgendes. Durch Einführung eines Katheters von besonderer Konstruktion in einen Ast des einen Bronchus kann der entsprechende Lungenlappen luftdicht abgesperrt werden, während in dem anderen Lappen derselben Lunge und in der anderen Lunge die Ventilation ungehindert vor sich geht, so dass keine Kohlensäurestauung im Blute zustande kommt. Wenn die Absperrung solange gedauert hat, dass ein vollständiger Ausgleich zwischen den Gasen des Blutes und der abgesperrten Lungenluft anzunehmen ist, wird durch den Katheter eine Probe dieser Lungenluft herausgenommen und analysiert.

Kohlensäurespannung im venösen Blute.

Wenn ein vollständiger Ausgleich zwischen den Gasen des abgesperrten Lungenteiles und des durch denselben kreisenden venösen Blutes stattgefunden hat, kann man, unter der Voraussetzung, dass bei dem Gasausgleiche nur physikalische Kräfte wirksam sind, die Spannungen der Gase in diesem Lungenteile als Mass der Gasspannungen im venösen Blute ansehen. Bei ihren Untersuchungen fanden nun Wolffberg und Nussbaum in der mit dem Katheter herausgenommenen Luft im Mittel 3,6 p. c. CO_2. Nussbaum hat in einem

[1]) Wolffberg, Pflügers Arch. **6**; Strassburg ebenda; Nussbaum ebenda **7**.

[2]) Hier wie in den folgenden Berechnungen wird unter Atmosphärendruck der Druck in den Lungen mit Abzug der Wasserdampftension (etwa 50 mm), also 760—50 = 710 mm Quecksilberdruck, verstanden.

Falle gleichzeitig mit der Katheterisation der Lunge auch die Kohlensäurespannung in dem Blute aus dem rechten Herzen bestimmt. Er fand hierbei fast identische Zahlen, nämlich eine Kohlensäurespannung von 3,84 bezw. 3,81 p. c. einer Atmosphäre, was also zeigt, dass vollkommenes Gleichgewicht zwischen Blut- und Lungengasen in der abgesperrten Lungenpartie sich hergestellt hatte.

Kohlensäurespannung beim Menschen.

Die Methode der Lungenkatheterisierung ist, wie Loewy und v. Schrötter[1]) gezeigt haben, auch beim Menschen anwendbar und nach derselben fanden sie die Kohlensäurespannung im venösen Menschenblute gleich 6 p. c. des Atmosphärendruckes in der Lunge = 42,6 mm Hg, während nach den Berechnungen Loewys, die Kohlensäurespannung in den respirierenden Lungenalveolen zwischen 31,8 und 41,8 mm Hg schwankte und als Mittel von 11 Fällen 37,3 m m Hg betrug.

Kohlensäurespannung nach Bohr.

Nach diesen Untersuchungen würde man also auch die Kohlensäureabgabe nach physikalischen Gesetzen erklären können; aber auch hinsichtlich der Kohlensäurespannung im Blute ist Bohr in seinen oben S. 812 erwähnten Versuchen zu anderen Zahlen gelangt. In elf Versuchen mit Einatmung von atmosphärischer Luft schwankte die Kohlensäurespannung im arteriellen Blute von 0—38 mm Hg und in fünf Versuchen mit Einatmung von kohlensäurehaltiger Luft von 0,9—57,8 mm Hg. Ein Vergleich der Kohlensäurespannungen in dem Blute und der Bifurkaturluft ergab in mehreren Fällen einen grösseren Kohlensäuredruck in der Lungenluft als in dem Blute, und als Maximum betrug die Differenz zugunsten der Lungenluft in den Versuchen mit Einatmung von atmosphärischer Luft 17,2 mm. Da die Alveolenluft reicher an Kohlensäure als die Bifurkaturluft ist, so beweisen nach Bohr diese Versuche unzweifelhaft, dass in ihnen die Wanderung der Kohlensäure dem höheren Drucke entgegen stattgefunden hat.

Kohlensäurespannung.

Diesen Untersuchungen gegenüber stehen indessen andere von Fredericq[2]), welcher für die Kohlensäurespannung im arteriellen Peptonblute dieselben Zahlen erhielt, die Pflüger und seine Schüler für normales Blut gefunden hatten. Weisgerber[3]) hat ferner in Fredericqs Laboratorium Versuche an Tieren, die ein kohlensäurereiches Luftgemenge respirierten, angestellt, und diese Versuche sprechen ebenfalls zugunsten der physikalischen Theorie der Atmung. Später sind auch von Falloise mit dem Fredericqschen Aerotonometer Bestimmungen der Kohlensäurespannung im venösen Blute ausgeführt worden. Die Kohlensäurespannung wurde hier gleich 6 p. c. einer Atmosphäre, also etwas höher als von den Schülern Pflügers gefunden. Gegen diese Untersuchungen sind indessen von Bohr schwerwiegende Einwendungen erhoben worden; er hat die Prinzipien für die Konstruktion des Tonometers klargelegt und nach ihm sind die älteren Tonometerversuche nicht beweisend, indem in

[1]) l. c. Fussnote 2, S. 810.

[2]) Vergl. Fussnote 1, S. 810.

[3]) Zentralbl. f. Physiol. **10**, S. 482; Falloise, vergl. Malys Jahresb. **32**.

ihnen für einen vollständigen Ausgleich der Gasspannungen nicht hinreichend gesorgt worden war.

Für die Ausscheidung der Kohlensäure in den Lungen hat man auch dem Sauerstoffe eine gewisse Bedeutung zuerkennen wollen, indem man ihm nämlich eine austreibende Wirkung auf die Kohlensäure aus ihren Verbindungen im Blute zugeschrieben hat. Diese, zuerst von HOLMGREN gemachte Annahme hat später in WERIGO einen Vertreter gefunden. Gegen die von ihm zugunsten einer solchen Ansicht ausgeführten Versuche hat aber ZUNTZ sehr wichtige Einwendungen gemacht, und BOHR[1]) hat dann später auch gezeigt, dass für die obige Annahme keine genügenden Gründe vorliegen. Kohlensäureausscheidung.

Auch hinsichtlich der Kohlensäureausscheidung in den Lungen liegen also die Verhältnisse noch nicht klar, und wie man aus dem Obigen ersieht, stehen hinsichtlich des Gaswechsels in den Lungen zwei Ansichten einander gegenüber. Nach der älteren, von der PFLÜGERSschen Schule herrührenden Ansicht geschieht der Gasaustausch einfach nach physikalischen Gesetzen und ist im grossen und ganzen ein Diffusionsprozess. Nach der BOHRschen Anschauung findet allerdings auch eine Diffusion statt; nach ihm ist aber die Lunge eine Drüse, welche die Fähigkeit Gase zu sezernieren hat, und der Gaswechsel in den Lungen ist wesentlich ein sekretorischer Vorgang. Theorien des Gaswechsels.

Die Ansicht, dass in der Lunge eine Kohlensäuresekretion stattfindet, hat BOHR[2]) dann durch neuere Versuche weiter gestützt.

Die eine Gruppe von Versuchen umfasst solche, die wesentlich nach dem früher befolgten Prinzipe, aber unter Anwendung des KROGHschen Mikrotonometers ausgeführt wurden. Die andere betrifft solche Versuche, in welchen jede Lunge für sich atmete, die eine atmosphärische Luft, die andere ein bedeutend kohlensäurereicheres Gasgemenge mit ca. 8 p. c. CO_2. Die Versuche der ersten Gruppe lieferten allerdings neue Stützen für die Sekretionstheorie, von noch grösserem Interesse sind aber die Versuche der zweiten Gruppe. In diesen Versuchen, in welchen die Alveolarluft der beiden Lungen einen sehr verschiedenen Kohlensäuregehalt hatte, z. B. in der einen ca. 3 und in der anderen ca. 9 p. c., während das zuströmende Blut für die beiden getrennt atmenden Lungen dasselbe (r. Herzblut) war, war die Kohlensäurespannung in dem venösen Blute immer niedriger als in der Luft der Kohlensäure atmenden Lunge, und trotzdem wurde auch in dieser Lunge Kohlensäure ausgeschieden. Dies lässt sich nicht durch die Diffusionstheorie erklären; und nach der Ansicht des Verfassers kann man nicht bestreiten, dass die bisher ausgeführten Untersuchungen sehr zugunsten der BOHRschen Ansicht sprechen. Die letztere findet auch eine Stütze in der bei einigen Tieren nachweisbar vorkommenden Sekretion von Gasen. Neuere Versuche von Bohr.

---

[1]) HOLMGREN, Wien. Sitz.-Ber. **48**; WERIGO, PFLÜGERs Arch. **51** u. **52**; ZUNTZ ebenda **52**; BOHR, vergl. NAGELs Handb. der Physiol.

[2]) Zentralbl. f. Physiol. **21**, S. 367.

Gase in der Schwimmblase der Fische.

Dass bei Tieren eine wahre Sekretion von Gasen vorkommen kann, geht unter anderem aus der Zusammensetzung und dem Verhalten der Gase in der Schwimmblase der Fische hervor. Diese Gase bestehen aus Sauerstoff und Stickstoff mit höchstens nur kleinen Mengen Kohlensäure. Bei Fischen, die in geringen Tiefen leben, ist der Sauerstoffgehalt zwar gewöhnlich nicht höher als in der Atmosphäre; bei Fischen, die in grösseren Tiefen leben, kann er dagegen nach Biot u. a. sehr beträchtlich werden und sogar über 80 p. c. betragen. Moreau hat ferner gefunden, dass nach Entleerung der Schwimmblase mittelst Troikart nach einiger Zeit in ihr neue Luft sich ansammelt, die viel reicher an Sauerstoff als die atmosphärische ist und deren Gehalt daran sogar auf 85 p. c. ansteigen kann. Bohr, der diese Angaben weiter geprüft und bestätigt hat, fand ferner, dass diese Gasansammlung unter dem Einflusse des Nervensystemes steht, indem sie nämlich nach Durchtrennung gewisser Zweige des Nervus vagus ausbleibt. Dass es hier um eine Sekretion und nicht um eine Diffusion von Sauerstoff sich handelt, ist offenbar. In neuerer Zeit hat auch Jaeger[1]) über die sekretorische Tätigkeit der Schwimmblase weitere Aufklärungen geliefert.

Nach dem oben S. 807 von der inneren Atmung Gesagten muss diese hauptsächlich darin bestehen, dass in den Kapillaren Sauerstoff aus dem Blute in die Gewebe hinein überwandert, während umgekehrt Kohlensäure aus den Geweben in das Blut übergeht.

Die Behauptung von Estor und Saint Pierre, dass der Sauerstoffgehalt des Blutes in den Arterien mit der Entfernung vom Herzen abnehme, ist von Pflüger[2]) als irrtümlich erwiesen worden, und die Sauerstoffspannung im Blute bei dessen Eintritt in die Kapillaren muss also eine hohe sein. Für die Abgabe von Sauerstoff an die Gewebe ist die Sauerstoffspannung des Plasmas entscheidend, denn die Blutkörperchen enthalten nur einen Vorrat an Sauerstoff, welcher in dem Masse, wie die Gewebe dem Plasma Sauerstoff entziehen, wieder an das Plasma abgegeben wird. Diejenige Sauerstoffmenge, welche im Plasma gelöst den Geweben zu Gebote steht, ist also von der Sauerstoffspannung im Blute und nur indirekt durch diese von der totalen Sauerstoffmenge des Blutes abhängig. Da nun diese Gewebe fast oder ganz sauerstofffrei sind, muss also hinsichtlich des Sauerstoffes eine bedeutende Druckdifferenz zwischen Blut und Geweben bestehen. Die Möglichkeit, dass dieser Druckunterschied hinreichend ist, um den Geweben die nötige Menge Sauerstoff zuzuführen, unterliegt wohl auch keinem Zweifel.

Innere Atmung.

Der Tierkörper verfügt, wie es scheint, auch über Mittel die Sauerstoffspannung zu regulieren und zu variieren, und ein derartiges Mittel ist die in den Geweben gebildete Kohlensäure, welche nach Bohr, Hasselbalch und Krogh[3]) die Spannung des Sauerstoffes erhöht. Dies wird besonders von Bedeutung, wenn die Sauerstoffspannung in dem Blute der Kapillaren stark gesunken ist, indem die Fähigkeit der Kohlensäure, die Dissoziationsspannung des Oxyhämoglobins zu erhöhen, besonders bei niedrigen Sauerstoffspannungen sich geltend macht. Ein anderes, regulierendes Moment ist nach Bohr die spezifische Sauerstoffkapazität des Blutes, worunter er das Verhältnis der maximalen Sauerstoffbindung zur Eisenmenge des Blutes oder der Hämoglobinlösung versteht.

Sauerstoffspannung.

[1]) Biot, vergl. Hermanns Handb. d. Physiol. **4**, Tl. 2, S. 151; Moreau, Compt. Rend. **57**; Bohr, Journ. of Physiol. **15**; vergl. auch Hüfner, Arch. f. (Anat. u.) Physiol. 1892; Jaeger, Pflügers Arch. **94**.

[2]) Estor u. Saint Pierre bei Pflüger in seinem Arch. **1**.

[3]) Zentralbl. f. Physiol. **17** und Skand. Arch. f. Physiol. **16**.

Wie das aus verschiedenen Blutproben dargestellte Hämoglobin nach BOHR nicht immer auf jedes Gramm gleichgrosse Sauerstoffmengen aufnimmt, so kann nach ihm auch das Hämoglobin innerhalb der Blutkörperchen ein ähnliches Verhalten zeigen. Als spezifische Sauerstoffmenge bezeichnet BOHR[1]) deshalb die Sauerstoffmenge (bei 0° C und 760 mm Hg-Druck gemessen), welche pro 1 g Hämoglobin von dem Blute bei + 15° C und einem Sauerstoffdrucke von 150 mm Hg aufgenommen wird. Diese Menge kann nach BOHR eine verschiedene sein nicht nur bei verschiedenen Individuen, sondern auch in verschiedenen Gefässgebieten desselben Tieres, und sie kann auch experimentell — durch Aderlässe, Einatmung von sauerstoffarmer Luft oder Vergiftungen — verändert werden. Es ist nun einleuchtend, dass eine und dieselbe Menge Sauerstoff im Blute — sonst alles gleich — eine verschiedene Spannung haben muss, je nachdem die spezifische Sauerstoffmenge grösser oder kleiner ist. Die Spannung des Sauerstoffes würde also nach BOHR ohne Änderung der Sauerstoffmenge im Blute verändert werden können, und der Tierkörper muss also nach BOHR über Mittel verfügen, durch welche in den Geweben ohne Änderung der im Blute vorhandenen Sauerstoffmenge die Spannung des Sauerstoffes innerhalb ganz kurzer Zeiträume variiert werden kann. Die grosse Bedeutung einer solchen Fähigkeit der Gewebe für die Respirationsvorgänge ist ohne weiteres einleuchtend; aber es dürfte noch zu früh sein, über diese Angaben und Untersuchungen von BOHR ein bestimmtes Urteil abzugeben.

Spezifische Sauerstoffmenge.

Bezüglich der Kohlensäurespannung in den Geweben kann man a priori annehmen, dass sie höher als in dem Blute sein muss. Dem scheint auch so zu sein. In dem Harne von Hunden und in der Galle fand STRASSBURG[2]) eine Kohlensäurespannung von 9 bezw. 7 p. c. einer Atmosphäre. Derselbe Forscher hat weiter einem lebenden Hunde atmosphärische Luft in eine abgebundene Darmschlinge injiziert und nach kurzer Zeit eine herausgenommene Luftprobe analysiert. Er fand eine Kohlensäurespannung von 7,7 p. c. einer Atmosphäre. Die Kohlensäurespannung in den Geweben dürfte also bedeutend grösser als in dem venösen Blute sein, und in dem Falle steht also nichts der Auffassung im Wege, dass die Kohlensäure einfach nach den Gesetzen der Diffusion aus den Geweben in das Blut hinüberdiffundiert.

Tension der Kohlensäure in den Geweben.

Für das Stadium der quantitativen Verhältnisse des respiratorischen Gaswechsels sind mehrere Methoden ersonnen worden. Hinsichtlich der näheren Details derselben muss auf ausführlichere Handbücher hingewiesen werden, und es können hier nur einige der wichtigsten Methoden in den Hauptzügen eine kurze Erwähnung finden. Bezüglich dieser Methoden ist ferner zu bemerken, dass die zwei ersten, von REGNAULT und REISET und von PETTENKOFER, zur Bestimmung des Gesamtgaswechsels, und zwar für längere Zeiträume, geeignet sind, während die drei folgenden die Bestimmung des respiratorischen Gaswechsels allein und nur in kürzeren Zeiträumen zur Aufgabe haben.

Methode von REGNAULT und REISET. Nach dieser Methode lässt man das Tier oder die Versuchsperson in einem geschlossenen Raum atmen. Die Kohlensäure entzieht man in dem Masse, wie sie gebildet wird, der Luft mittelst starker Lauge, wodurch ihre Menge auch bestimmt werden kann, während der zu ersetzende Sauerstoff in genau gemessenen Mengen kontinuierlich zugeführt wird. Diese Methode, welche also eine direkte Bestimmung sowohl des verbrauchten Sauerstoffes wie der produzierten Kohlensäure ermöglicht, ist später von anderen Forschern, wie PFLÜGER und seinen Schülern, SEEGEN und NOWAK, HOPPE-SEYLER, ROSENTHAL, ZUNTZ und OPPENHEIMER und besonders von ATWATER und BENEDICT[3]) modifiziert und verbessert worden.

Methode von Regnault und Reiset.

[1]) Zentralbl. f. Physiol. **4** und NAGELs Handb. d. Physiol.

[2]) PFLÜGERs Arch. **6**.

[3]) Vergl. ZUNTZ in HERMANNs Handb. **4**, Tl. 2; HOPPE-SEYLER in Zeitschr. f. physiol. Chem. **19**; ROSENTHAL, Arch. f. (Anat. u.) Physiol. 1902; ZUNTZ u. OPPENHEIMER, Arch.

Methode von Pettenkofer

Methode von PETTENKOFER. Nach dieser Methode lässt man das Versuchsindividuum in einem Zimmer atmen, durch welches ein Strom atmosphärischer Luft geleitet wird. Die Menge der durchgeleiteten Luft wird genau gemessen. Da es nicht möglich ist, die ganze durchgeleitete Luft zu analysieren, so wird während des ganzen Versuches durch eine Nebenleitung ein kleiner Bruchteil dieser Luft abgeleitet, genau gemessen und bezüglich des Gehaltes an Kohlensäure und Wasser analysiert. Aus der Zusammensetzung dieser Luftportion wird der Gehalt der grossen durchgeleiteten Luftmenge an Wasser und Kohlensäure berechnet. Der Sauerstoffverbrauch kann dagegen nach dieser Methode nicht direkt, sondern nur indirekt als Differenz berechnet werden, was ein Mangel dieser Methode ist. Auf demselben Prinzipe basiert der grosse Respirationsapparat von SONDÉN und TIGERSTEDT wie auch der von ATWATER und ROSA[1]).

Methode von Speck.

Methode von SPECK[2]). Für mehr kurzdauernde Versuche an Menschen hat SPECK folgendes Verfahren angewendet. Er atmet bei durch eine Klemme geschlossener Nase durch ein Mundrohr mit zwei Darmventilen in zwei Spirometerglocken, die ein sehr genaues Ablesen der Gasvolumina gestatten. Durch das eine Ventil wird aus dem einen Spirometer Luft eingeatmet und durch das andere geht die Exspirationsluft in das andere Spirometer hinein. Durch einen von dem Ausatmungsrohre abgezweigten Gummischlauch kann ein genau gemessener Teil der Ausatmungsluft in ein Absorptionsrohr übergeleitet und analysiert werden.

Methode von Zuntz und Geppert

Methode von ZUNTZ und GEPPERT[3]). Diese von ZUNTZ und seinen Schülern im Laufe der Zeit immer mehr vervollkommnete Methode besteht in folgendem. Das Versuchsindividuum inspiriert durch eine ins Freie führende, sehr weite Zuleitung frische atmosphärische Luft, wobei die in- und exspirierte Luft durch zwei Darmventile getrennt wird (Menschen atmen bei verschlossener Nase mittelst eines aus weichem Gummi gefertigten Mundstückes, Tiere durch eine luftdicht schliessende Trachealkanüle). Das Volumen der exspirierten Luft wird durch eine Gasuhr gemessen, ein aliquoter Teil dieser Luft wird aufgefangen und deren Gehalt an Kohlensäure und Sauerstoff bestimmt. Da die Zusammensetzung der atmosphärischen Luft innerhalb der hier in Betracht kommenden Grenzen als konstant anzusehen ist, so lässt sich sowohl die Kohlensäureproduktion wie der Sauerstoffverbrauch leicht berechnen (vergl. hierüber die Arbeiten von ZUNTZ und seinen Schülern).

Methode von Hanriot und Richet.

Die *Methode* von HANRIOT und RICHET[4]) zeichnet sich durch ihre Einfachheit aus. Diese Forscher lassen die gesamte Atemluft nacheinander durch drei Gasuhren gehen. Die erste misst die Menge der inspirierten Luft, deren Zusammensetzung als bekannt und konstant angenommen wird. Die zweite Gasuhr misst die Menge der exspirierten Luft und die dritte die Menge derselben Luft, nachdem sie durch einen geeigneten Apparat ihres Kohlensäuregehaltes beraubt worden ist. Die Mengen der produzierten Kohlensäure und des verbrauchten Sauerstoffes lassen sich also leicht berechnen.

Anhang.

Die Lungen und der Auswurf.

Bestandteile.

Ausser Eiweissstoffen und den Albumoiden der Bindesubstanzgruppe hat man in den Lungen Lezithin, Taurin (besonders in der Ochsenlunge), Harnsäure und Inosit gefunden. POULET[5]) glaubt eine besondere, von ihm „Pulmoweinsäure" genannte Säure in dem Lungengewebe gefunden zu

f. (Anat. u.) Physiol. 1905 und Bioch. Zeitschr. **14**; ATWATER u. BENEDICT, zit. nach LOEWY in OPPENHEIMERS Handb. **4**, S. 142. Man vergl. auch KROGH, Wien. Sitz.-Ber. **115** III. und Skand. Arch. f. Physiol. **18**.

[1]) PETTENKOFERS Methode; vergl. ZUNTZ l. c. Fussnote 3, S. 817; SONDÉN u. TIGERSTEDT, Skand. Arch. f. Physiol. **6**; ATWATER u. ROSA, Bull. of Dep. of Agric. U.-St. Washington Nr. **63**.

[2]) SPECK, Physiol. des menschlichen Atmens. Leipzig 1892.

[3]) PFLÜGERS Arch. **42**. Vergl. auch MAGNUS-LEVY, in PFLÜGERS Arch. **55**, S. 10, wo die Arbeiten von ZUNTZ und seinen Schülern zitiert sind.

[4]) Compt. Rend. **104**.

[5]) Zit. nach MALYS Jahresb. **18**, S. 248.

haben. Glykogen kommt in der Lunge des Embryo reichlich vor, fehlt wohl auch kaum in der Lunge Erwachsener. Zu den physiologischen Bestandteilen gehören auch die proteolytischen Enzyme, welche bei der Autolyse der Lunge (Jacoby) und nach Fr. Müller[1]) auch bei der Lösung der pneumonischen Infiltrationen wirksam sind. Lungen.

Die Lunge hat stark reduzierende Eigenschaften, ein Verhalten, welches Bohr in Beziehung zu den umfangreichen Oxydationsprozessen in der Lunge setzt. Nach N. Sieber hat sie auch die Fähigkeit Neutralfette zu zerlegen, wogegen sie nach M. Riehl[2]) nicht die Fähigkeit haben soll, Milchzucker zu invertieren.

Das schwarze oder schwarzbraune Pigment in den Lungen von Menschen und Haustieren besteht vorzugsweise aus Kohle, die aus russhaltiger Luft stammt. Das Pigment kann aber auch zum Teil aus Melanin bestehen. Ausser der Kohle können auch andere eingeatmete staubförmige Stoffe, wie Eisenoxyd, Kieselsäure und Tonerde in den Lungen sich ablagern. Pigmente.

Unter den in den Lungen bei pathologischen Zuständen gefundenen Stoffen sind besonders zu nennen: Albumosen (und Peptone?) bei der Pneumonie und bei Eiterung, Glykogen, ein von Pouchet bei Phthisikern gefundenes, von dem Glykogen verschiedenes, schwach rechtsdrehendes Kohlehydrat und endlich auch Zellulose, die nach Freund[3]) in Lungen, Blut und Eiter von Tuberkulösen vorkommen soll.

In 1000 g Mineralstoffen der normalen Menschenlunge fand C. Schmidt NaCl 130, K_2O 13, Na_2O 195, CaO 19, MgO 19, Fe_2O_3 32, P_2O_5 485, SO_3 8 und Sand 134 g. Die Lungen eines 14 Tage alten Kindes enthielten nach Oidtmann[4]): Wasser 796,05, organische Stoffe 198,19 und anorganische Stoffe 5,76 p. m. Mineralstoffe.

Der Auswurf ist ein Gemenge von den schleimigen Sekreten der Respirationswege, dem Speichel und dem Mundschleime. Infolge hiervon ist seine Zusammensetzung eine sehr verschiedene, namentlich unter pathologischen Verhältnissen, wo verschiedenartige Produkte sich ihm beimengen. Die chemischen Bestandteile sind, ausser den Mineralstoffen, vor allem Muzin mit ein wenig Eiweiss und Nukleinsubstanz. Unter pathologischen Verhältnissen hat man Albumosen (und Peptone?), welche wohl meistens durch Bakterieneinwirkung oder Autolyse entstehen (Wanner, Simon)[5]), flüchtige Fettsäuren, Glykogen, Charcotsche Kristalle und ferner Kristalle von Cholesterin, Hämatoidin, Tyrosin, Fett und Fettsäuren, Trippelphosphat u. a. gefunden. Der Auswurf.

Die Formbestandteile sind unter physiologischen Verhältnissen Epithelzellen verschiedener Art, Leukozyten, bisweilen auch rote Blutkörperchen und

[1]) Jacoby, Zeitschr. f. physiol. Chem. **33**; Müller, Verhandl d. Kongress. f. inn. Mediz. 1902.

[2]) N. Sieber, Zeitschr. f. physiol. Chem. **55**; M. Riehl, Zeitschr. f. Biol. **48**.

[3]) Pouchet, Compt. Rend. **96**; Freund, zit. nach Malys Jahresb. **16**, S. 471.

[4]) Schmidt, zit. nach v. Gorup-Besanez, Lehrb., 4. Aufl., S. 727; Oidtmann ebenda 732.

[5]) Wanner, Deutsch. Arch. f. klin. Med. **75**; Simon, Arch. f. exp. Path. u. Pharm. **49**.

Formbestandteile. verschiedene Arten von Pilzen. Bei pathologischen Zuständen können elastische Fasern, spiralige, aus einer muzinähnlichen Substanz bestehende Bildungen, Fibringerinnsel, Eiter, pathogene Mikrobien verschiedener Art und die oben genannten Kristalle vorkommen.

Lungensteine. Die Lungensteine enthalten als anorganische Bestandteile hauptsächlich Kalzium und Phosphorsäure. Kieselsäure, welche nach ZICKGRAF ein wesentlicher und konstanter Bestandteil sein soll, kommt nach GERHARTZ und STRIGEL[1]) jedenfalls nicht konstant vor.

[1]) H. GERHARTZ u. A. STRIGEL, Beitr. z. klin. d. Tuberkulose **10**, wo auch ZICKGRAF zitiert ist.

Achtzehntes Kapitel.

Der Stoffwechsel bei verschiedener Nahrung und der Bedarf des Menschen an Nahrungsstoffen.

I. Allgemeines und Methodisches über Stoff- und Kraftwechsel.

Der Umsatz chemischer Energie in Wärme und mechanische Arbeit, welcher das Tierleben charakterisiert, führt, wie schon in der Einleitung hervorgehoben wurde, zu der Entstehung von verhältnismässig einfachen Verbindungen, Kohlensäure, Harnstoff u. a., welche den Organismus verlassen und welche übrigens sehr arm an Energie sind und aus diesem Grunde von keinem oder nur untergeordnetem Werte für den Körper sein können. Für das Bestehen des Lebens und des normalen Verlaufes der Funktionen ist es deshalb auch unumgänglich notwendig, dass zum Ersatz dessen, was verbraucht wird, neues Material dem Organismus und seinen verschiedenen Geweben zugeführt wird. Dies geschieht durch die Aufnahme von Nahrungsstoffen. Als Nahrungsstoff bezeichnet man nämlich jeden Stoff, welcher, ohne auf den Organismus eine schädliche Einwirkung auszuüben, dem Körper als Kraftquelle dient oder die infolge des Stoffwechsels verbrauchten Körperbestandteile ersetzen, bezw. ihren Verbrauch verhindern oder vermindern kann.

Notwendigkeit der Nahrungsaufnahme.

Unter den zahlreichen, verschiedenartigen Stoffen, welche der Mensch und die Tiere mit den Nahrungsmitteln aufnehmen, können nicht alle gleich notwendig sein oder denselben Wert haben. Einige können vielleicht entbehrlich sein, andere wiederum sind unentbehrlich. Durch direkte Beobachtungen und eine reiche Erfahrung weiss man nun, dass, ausser dem für die Oxydation notwendigen Sauerstoffe, die für die Tiere im allgemeinen und den Menschen insbesondere notwendigen Nahrungsstoffe Wasser, Mineralstoffe, Proteinstoffe, Kohlehydrate und Fette sind.

Nahrungsstoffe.

Es liegt jedoch auf der Hand, dass auch die verschiedenen Hauptgruppen der notwendigen Nährstoffe für die Gewebe und Organe eine verschiedene Bedeutung haben müssen, dass also beispielsweise das Wasser und die Mineral-

stoffe eine andere Aufgabe als die organischen Nährstoffe haben und diese wiederum untereinander eine verschiedene Bedeutung haben müssen. Für die Frage von dem Bedarfe des Körpers an Nahrung unter verschiedenen Verhältnissen wie auch für viele andere, die Ernährung des gesunden und kranken Menschen betreffende Fragen muss deshalb auch die Kenntnis der Wirkung der verschiedenen Nahrungsstoffe auf den Stoffwechsel in qualitativer wie in quantitativer Hinsicht von fundamentaler Bedeutung sein.

Aufgabe der Untersuchungen.

Zu einer solchen Kenntnis führen nur systematisch durchgeführte Beobachtungsreihen, in welchen, unter Beobachtung von dem Verhalten des Körpergewichtes, die Menge der in einem bestimmten Zeitraume aufgenommenen und resorbierten Nahrungsstoffe mit der Menge derjenigen Endprodukte des Stoffwechsels, welche in derselben Zeit den Organismus verlassen, verglichen wird. Untersuchungen dieser Art sind von mehreren Forschern, in erster Linie von Bischoff und Voit, von Pettenkofer und Voit, von Voit und seinen Schülern, von Rubner, Zuntz, Atwater ausgeführt worden.

Es ist also bei Untersuchungen über den Stoffwechsel unbedingt notwendig, die Ausgaben des Organismus aufsammeln, analysieren und quantitativ bestimmen zu können, um damit die Menge und Zusammensetzung der aufgenommenen Nahrungsmittel zu vergleichen und den Energieumsatz zu berechnen. In erster Linie muss man also wissen, welche die regelmässigen Ausgaben des Organismus sind und auf welchen Wegen die fraglichen Stoffe den Organismus verlassen. Man muss ferner auch zuverlässige Methoden zur quantitativen Bestimmung derselben haben.

Zufällige oder periodische Ausgaben.

Der Organismus kann unter physiologischen Verhältnissen zufälligen oder periodischen Verlusten von wertvollem Material ausgesetzt sein. Solche Verluste, welche nur bei gewissen Individuen oder bei demselben Individuum nur zu bestimmten Zeiten auftreten, können durch die Milchabsonderung, die Produktion von Eiern, die Ausleerung des Samens oder durch Menstrualblutungen bedingt sein. Es liegt auf der Hand, dass solche Verluste nur in besonderen, speziellen Fällen Gegenstand der Untersuchung und Bestimmung werden können.

Regelmässige und beständige Ausgaben.

Von der allergrössten Bedeutung für die Lehre von dem Stoffwechel sind dagegen die regelmässigen und beständigen Ausgaben des Organismus. Zu diesen gehören in erster Linie die eigentlichen Endprodukte des Stoffwechsels — Kohlensäure, Harnstoff (Harnsäure, Hippursäure, Kreatinin und andere Harnbestandteile) und ein Teil des Wassers. Es gehören zu den beständigen Ausgaben ferner der Rest des Wassers, die Mineralstoffe und diejenigen Sekrete oder Gewebsbestandteile — Schleim, Verdauungssäfte, Hauttalg, Schweiss und Epidermisbildungen —, welche entweder in den Darmkanal sich ergiessen oder auch von der Körperoberfläche abgesondert oder abgestossen werden und demnach für den Körper verloren gehen.

Zu den Ausgaben des Organismus gehören auch die, mit einer wechselnden Beschaffenheit der Nahrung ihrer Menge und Zusammensetzung nach wechselnden, teils unverdaulichen, teils verdaulichen aber unverdauten, in den Darmausleerungen enthaltenen Reste der Nahrungsmittel. Wenn auch diese Reste, welche nie resorbiert worden und folglich nie Bestandteile

der tierischen Säfte oder Gewebe gewesen sind, nicht zu den Ausgaben des Organismus im eigentlichen Sinne gerechnet werden können, so ist jedoch ihre quantitative Bestimmung bei Stoffwechselversuchen für gewisse Fälle unumgänglich notwendig. Reste der Nahrung im Darme.

Die Bestimmung der beständigen Verluste ist zum Teil mit grossen Schwierigkeiten verbunden. Die durch abgestossene Epidermisbildungen, durch die Absonderung des Sekretes der Talgdrüsen usw. bedingten Ausgaben lassen sich schwerlich quantitativ genau bestimmen und sie müssen deshalb auch — was in Anbetracht ihrer geringen Menge ohne nennenswerten Schaden geschehen kann — bei quantitativen Stoffwechselversuchen ausser acht gelassen werden. Ebensowenig können die im Darminhalte vorkommenden, mit den Exkrementen den Körper verlassenden Bestandteile des Schleimes, der Galle, des Pankreas- und Darmsaftes usw. von dem übrigen Darminhalte getrennt und gesondert quantitativ bestimmt werden. Die Unsicherheit, welche, der nun angedeuteten Schwierigkeiten wegen, den bei Stoffwechselversuchen gefundenen Zahlen anhaftet, ist jedoch denjenigen Schwankungen gegenüber, welche durch verschiedene Individualität, verschiedene Lebensweise, verschiedene Nahrung usw. bedingt werden, sehr gering. Für die Grösse der beständigen Ausgaben des Menschen können deshalb auch keine allgemein gültigen, sondern nur ungefähre Werte angegeben werden. Schwierigkeiten bei der Bestimmung der beständigen Ausgaben.

Durch Zusammenstellung der von verschiedenen Forschern gefundenen Zahlen kann man für einen erwachsenen Mann von 60—70 Kilo Körpergewicht bei gemischter Kost pro 24 Stunden etwa folgende Ausgaben berechnen: Grösse der Ausgaben beim Menschen.

Wasser	2500—3500 g
Salze (mit dem Harne)	20— 30 „
Kohlensäure	750— 900 „
Harnstoff	20— 40 „
Sonstige stickstoffhaltige Harnbestandteile	2— 5 „
Feste Stoffe in den Exkrementen	20— 50 „

Diese Gesamtausgaben verteilen sich auf die verschiedenen Exkretionswege in folgender ungefährer Weise, wobei jedoch nicht zu übersehen ist, dass diese Verteilung unter verschiedenen äusseren Verhältnissen in hohem Grade wechseln kann. Durch die Atmung werden etwa 32 p. c., durch die Hautausdünstung 17 p. c., mit dem Harne 46—47 p. c. und mit den Exkrementen 5—9 p. c. ausgeschieden. Die Ausscheidung durch Haut und Lungen, die man unter dem Namen „Perspiratio insensibilis“ bisweilen von den sichtbaren Ausscheidungen durch Nieren und Darm unterscheidet, würde also im Mittel etwa 50 p. c. der gesamten Ausscheidungen betragen. Diese, nun angeführten relativen Mengenverhältnisse können jedoch infolge des bei verschiedenen Gelegenheiten sehr wechselnden Wasserverlustes durch Haut und Nieren sehr bedeutend schwanken. Verteilung der Gesamtausgaben auf verschiedene Organe.

Die stickstoffhaltigen Exkretbestandteile bestehen hauptsächlich aus Harnstoff, bezw. Harnsäure bei gewissen Tieren, und den übrigen stickstoffhaltigen Harnbestandteilen. Der Stickstoff verlässt also zum unverhältnismässig grössten Teil den Körper durch den Harn; und da die stickstoffhaltigen Harnbestandteile Endprodukte der Eiweissumsetzung im Organismus sind, so lässt sich, wenn man den Gehalt des Eiweisses an Stickstoff zu rund 16 p. c. annimmt, durch Multiplikation des Harnstickstoffes mit dem Koeffizienten 6,25 ($^{100}/_{16} = 6{,}25$) die entsprechende Eiweissmenge berechnen. Harnstickstoff.

Eine andere Frage ist jedoch die, ob der Stickstoff den Körper nur mit dem Harne oder auch auf anderen Wegen verlässt. Dieses letztere ist regelmässig der Fall. Die Darmausleerungen enthalten stets etwas Stickstoff, welcher, wie in dem Vorigen (Kap. 9) betont wurde, zwar zum Teil von nicht resorbierten Resten der Nahrung, grösstenteils aber und bisweilen fast ausschliesslich von

Epithel- und Sekretbestandteilen herrührt. Unter solchen Umständen ist es offenbar, dass der von dem Verdauungskanale und den Verdauungssäften stammende Teil des Stickstoffes in den Exkrementen nicht durch eine, ein für allemal gültige, exakte Zahl angegeben werden kann. Er muss vielmehr nicht nur bei verschiedenen Individuen, sondern auch bei demselben Individuum je nach der mehr oder weniger lebhaften Sekretion und Resorption wechseln können. Man hat indessen diesen Teil des Exkrementstickstoffes zu bestimmen versucht, und man hat dabei gefunden, dass er bei stickstofffreier oder fast stickstofffreier Nahrung beim Menschen pro 24 Stunden in abgerundeter Zahl etwas weniger als 1 g beträgt (Rieder, Rubner). Selbst bei solcher Nahrung nimmt indessen die absolute Stickstoffausscheidung im Kote mit der Menge der Nahrung, infolge der lebhafteren Verdauungsarbeit, zu (Tsuboi)[1]) und ist grösser als beim Hungern. Bei Beobachtungen an dem Hungerkünstler Cetti fand Müller[2]) pro 24 Stunden nur 0,2 g aus dem Darmkanale stammenden Stickstoff.

Von dem Verdauungskanale und den Verdauungssäften herrührender Stickstoff.

Die Menge Stickstoff, welche unter normalen Verhältnissen durch Haare und Nägel, mit der abgeschuppten Haut und mit dem Schweisse den Körper verlässt, kann man nicht genau bestimmen. Sie ist aber meistens so geringfügig, dass sie ausser acht gelassen werden kann. Beim starken Schwitzen muss dagegen die Stickstoffausscheidung auf diesem Wege unbedingt mit berücksichtigt werden.

Man ist in früherer Zeit der Ansicht gewesen, dass bei Menschen und Fleischfressern eine Ausscheidung von gasförmigem Stickstoff durch Haut und Lungen stattfinde und dass infolge hiervon bei einem Vergleiche des Stickstoffes der Nahrung mit dem des Harnes und des Kotes ein Stickstoffdefizit in den sichtbaren Ausscheidungen sich vorfinden würde.

Stickstoffdefizit.

Diese Frage ist Gegenstand streitiger Ansichten und zahlreicher Untersuchungen, in neuester Zeit von Krogh und Oppenheimer, gewesen[3]). Durch diese Untersuchungen hat die obige Annahme als nicht hinreichend begründet sich erwiesen, und es haben zahlreiche Forscher, in Übereinstimmung mit Pettenkofer und Voit und Gruber[4]) durch Beobachtungen an Menschen und Tieren gezeigt, dass man durch passende Menge und Beschaffenheit der Nahrung den Körper in Stickstoffgleichgewicht, d. h. in den Zustand versetzen kann, in welchem die Menge des im Harn und Kot erscheinenden

Stickstoffdefizit existiert nicht.

[1]) Rieder, Zeitschr. f. Biol. **20**; Rubner ebenda **15**; Tsuboi ebenda **35**.

[2]) Bericht über die Ergebnisse des an Cetti ausgeführten Hungerversuches, Berl. klin. Wochenschr. 1887.

[3]) Vergl. hierüber Regnault u. Reiset, Annal. d. Chim. et Phys. (3) **26** und Annal. d. Chem. u. Pharm. **73**; Seegen u. Nowak, Wien. Sitz.-Ber. **71** und Pflügers Arch. **25**; Pettenkofer u. Voit, Zeitschr. f. Biol. **16**; Leo, Pflügers Arch. **26**; Krogh, Skand. Arch. f. Physiol. **18** und Wien. Sitz.-Ber. **115** III.; Oppenheimer, Bioch. Zeitschr. **4**.

[4]) Pettenkofer u. Voit in Hermanns Handb. **6**, Tl. 1; Gruber, Zeitschr. f. Biol. **16** u. **19**.

Stickstoffes der Menge des Stickstoffes in der Nahrung gleich oder fast gleich ist. Nunmehr nimmt man auch allgemein an, dass ein Stickstoffdefizit nicht existiert oder richtiger so geringfügig ist, dass man es bei Stoffwechseluntersuchungen ausser acht lassen kann. Bei Untersuchungen über den Eiweissumsatz im Körper hat man also gewöhnlich nur nötig, den Stickstoff im Harn und Kot zu berücksichtigen, wobei zu beachten ist, dass der Harnstickstoff ein Mass der Grösse der Eiweisszersetzung im Körper ist, während der Kotstickstoff (nach Abzug von etwa 1 g bei gemischter Kost) als Mass des nicht resorbierten Anteiles des Nahrungsstickstoffes betrachtet wird. Der Stickstoff sowohl der Nahrung wie der Exkrete wird gewöhnlich nach dem KJELDAHLschen Verfahren bestimmt. Stickstoffausscheidung.

Bei der Oxydation des Eiweisses im Organismus wird der Schwefel der Proteinsubstanzen grösstenteils zu Schwefelsäure oxydiert, und daher rührt es, dass die beim Menschen nur in geringem Grade von den Sulfaten der Nahrung herrührende Schwefelsäureausscheidung durch den Harn der Stickstoffausscheidung ziemlich gleichen Schritt hält. Berechnet man den Gehalt des Eiweisses an Stickstoff und Schwefel zu rund 16, bezw. 1 p. c., so wird das Verhältnis zwischen dem Stickstoffe des Eiweisses und der bei der Verbrennung des letzteren entstehenden Schwefelsäure, H_2SO_4, $= 5{,}2 : 1$ oder etwa dasselbe wie im Harne (vergl. S. 723). Die Bestimmung der durch den Harn ausgeschiedenen Menge Schwefelsäure liefert also ein wichtiges Mittel, die Grösse der Eiweisszersetzung zu kontrollieren. Eine solche Kontrolle ist auch besonders wichtig in den Fällen, in welchen man z. B. die Einwirkung anderer stickstoffhaltigen, nicht eiweissartigen Stoffe auf die Eiweisszersetzung studieren oder die Frage, ob es um eine wahre Eiweisszersetzung und nicht allein um eine Ausspülung stickstoffhaltiger Umsatzprodukte aus den Geweben sich handelt, entscheiden will. Eine Bestimmung des Stickstoffes allein kann nämlich in solchen Fällen selbstverständlich nicht genügend sein. Ein ganz sicheres Mass der Grösse der Eiweisszersetzung kann jedoch die Harnschwefelsäure nicht werden, weil einerseits die verschiedenen Proteinsubstanzen einen ziemlich ungleichen Schwefelgehalt haben und andererseits auch ein wechselnder Teil des Schwefels in den Harn als sog. neutraler Schwefel übergeht. Schwefelsäureausscheidung infolge der Eiweisszersetzung.

Bei Stoffwechseluntersuchungen muss also der gesamte Schwefel sowohl im Harne wie in den Fäzes bestimmt werden, und es kann oft auch wichtig sein, die Relation zwischen dem Schwefelsäureschwefel und dem sog. neutralen Schwefel in dem Harne zu bestimmen. Der Schwefel des zerfallenden Eiweisses wird nach v. WENDT, HÄMÄLÄINEN und HELME[1]) schneller als der Stickstoff ausgeschieden und das Verhalten des Schwefels gibt deshalb in vielen Fällen ein mehr zuverlässiges Bild der zeitlichen Eiweisszersetzung als das des Stickstoffes. Dies ist um so mehr zu beachten, als die Ausscheidung des einer be- Ausscheidung von Schwefel und Stickstoff.

[1]) v. WENDT, Skand. Arch. f. Physiol. **17**; J. HÄMÄLÄINEN u. W. HELME ebenda **19**; FALTA, Deutsch. Arch. f. klin. Med. **86**.

stimmten Eiweissmenge entsprechenden Stickstoffes mehrere Tage dauern kann. FALTA hat ausserdem beobachtet, dass die Hauptmenge des Stickstoffes beim Menschen nach Aufnahme von verschiedenen Eiweisskörpern verschieden rasch ausgesondert wird, aber ähnliches gilt nach HÄMÄLÄINEN und HELME auch für die Schwefelausscheidung, indem in ihren Versuchen die Schwefelausscheidung des Eierklars etwa 6 Tage, die des Kaseins dagegen nur 2 Tage erforderte. Auch diese Verhältnisse sind bei Stoffwechselversuchen zu berücksichtigen.

Ausser Lezithinen und anderen Phosphatiden nimmt der Körper mit der Nahrung sowohl Pseudonukleine wie echte Nukleine auf, und diese können mehr oder weniger vollständig aus dem Darmkanale resorbiert und dann assimiliert werden (GUMLICH, SANDMEYER, MARCUSE, RÖHMANN und STEINITZ, LOEWI u. a.)[1]).

Stoffwechsel des Phosphors.

Auf der anderen Seite werden auch phosphorhaltige Proteinsubstanzen, Lezithine und Phosphatide innerhalb des Körpers zersetzt, und deren Phosphor wird dabei hauptsächlich als Phosphorsäure, zum Teil auch als organisch gebundener Phosphor ausgeschieden (vergl. Kap. 15, S. 715). Aus diesen Gründen sind auch für viele Fälle Untersuchungen über den Stoffwechsel des Phosphors von grosser Wichtigkeit.

Findet man bei einem Vergleiche zwischen dem Stickstoffe der Nahrung einerseits und dem des Harnes und Kotes andererseits einen Überschuss auf der Seite des ersteren, so deutet man dies dahin, dass der Körper seinen Vorrat an stickstoffhaltiger Substanz vermehrt hat. Enthalten dagegen Harn und Kot eine grössere Menge Stickstoff als die in derselben Zeit aufgenommene Nahrung, so bedeutet dies, dass der Körper einen Teil seines Stickstoffes abgegeben, oder, wie man sagt, einen Teil seines eigenen Eiweisses zersetzt hat.

Der Stickstoff als Mass der Eiweisszersetzung.

Aus der Menge des Stickstoffes kann man, wie oben angegeben, durch Multiplikation mit 6,25 die entsprechende Menge Eiweiss berechnen[2]). Gebräuchlich ist es auch, nach dem Vorschlage VOITS, den Harnstickstoff nicht in zersetztes Eiweiss sondern in zersetzte Muskelsubstanz, in Fleisch, umzurechnen. Man berechnete hierbei früher den Gehalt des mageren Fleisches an Stickstoff zu im Mittel 3,4 p. c., in welchem Falle je 1 g Harnstickstoff in abgerundeter Zahl etwa 30 g Fleisch entsprechen würde. Die Annahme von 3,4 p. c. Stickstoff im mageren Fleische ist indessen eine willkürliche, und die Relation N : C im Eiweiss des trockenen Fleisches, welche für gewisse Stoffwechselversuche von grosser Bedeutung ist, wird von verschiedenen Forschern verschieden, gleich 1 : 3,22—1 : 3,68, angegeben. ARGUTINSKY fand in dem vollständig entfetteten Ochsenfleische nach Abzug des Glykogens die Relation gleich 1 : 3,24 (vergl. Kap. 11).

Der Kohlenstoff verlässt zum unverhältnismässig grössten Teil den Körper als Kohlensäure, welche hauptsächlich durch Lungen und Haut entweicht. Der

[1]) Hierüber wie bezüglich der Untersuchungen über den Phosphorstoffwechsel und der dabei in Betracht kommenden Methoden vergl. man namentlich STEINITZ, PFLÜGERS Arch. **72**; ZADIK ebenda **77**; LEIPZIGER ebenda **78**; OERTEL, Zeitschr. f. physiol. Chem. **26** und EHRLICH, Inaug.-Diss., Breslau 1900; LOEWI, Arch. f. exp. Path. u. Pharm. **45**; W. SLOWTZOFF, HOFMEISTERS Beiträge **8**. Über die Resorption des Kaseins vergl. man PODA, PRAUSNITZ, MICKO u. P. MÜLLER, Zeitschr. f. Biol. **39**. Die Literatur über Phosphorstoffwechsel findet man bei ALBU und NEUBERG, Physiologie und Pathologie des Mineralstoffwechsels, Berlin 1906.

[2]) Bei Berechnung des Eiweissumsatzes aus dem Stickstoffgehalte des Harnes darf man jedoch nicht übersehen, dass in der Nahrung oft stickstoffhaltige Extraktivstoffe vorkommen, deren Stickstoff nicht in Eiweiss umgerechnet werden darf und für den man also, wenn nötig, eine entsprechende Korrektion machen muss.

Rest des Kohlenstoffes wird in organischen, kohlenstoffhaltigen Verbindungen durch Harn und Kot ausgeschieden, in welchen die Menge des Kohlenstoffes elementaranalytisch bestimmt werden kann. Oft hat man sich hierbei damit begnügt, den Kohlenstoffgehalt des Harnes nach der Relation $N : C = 1 : 0{,}67$ zu berechnen. Dies scheint aber nicht ohne weiteres zulässig zu sein, denn diese Relation wechselt und hängt nach TANGL, PFLÜGER, LANGSTEIN und STEINITZ[1]) von der Art der Ernährung ab. TANGL hat gezeigt, dass je kohlehydratreicher die Nahrung ist, um so mehr Kohlenstoff und damit auch Verbrennungswärme pro 1 g N im Harne enthalten sind. So fand er pro 1 g Stickstoff im Harne: bei fettreicher Kost 0,747 g Kohlenstoff und 9,22 Kalorien, bei kohlehydratreicher Kost fand er 0,963 g C und 11,67 Kal. Kohlenstoff im Harne.

Die Grösse des Gaswechsels bestimmt man nach irgend einer der im vorigen Kapitel (17) erwähnten Methoden[2]). Durch Multiplikation der gefundenen Menge Kohlensäure mit 0,273 kann man dann daraus die Menge des als CO_2 ausgeschiedenen Kohlenstoffes berechnen. Vergleicht man die Gesamtmenge des auf verschiedenen Wegen ausgeschiedenen Kohlenstoffes mit dem Kohlenstoffgehalte der Nahrung, so gewinnt man einen Einblick in den Umsatz der kohlenstoffhaltigen Verbindungen. Ist die Menge des Kohlenstoffes grösser in der Nahrung als in den Exkreten, so ist der entsprechende Kohlenstoffbetrag zum Ansatz gekommen, während die Differenz, wenn sie in entgegengesetzter Richtung ausfällt, einen entsprechenden Verlust an Körpersubstanz anzeigt. Kohlensäure.

Zur Ermittelung der Natur der hierbei zum Ansatz gekommenen, resp. verloren gegangenen Substanz, ob sie aus Eiweiss, Fett oder Kohlehydraten besteht, geht man immer in erster Linie von der Gesamtstickstoffmenge der Ausscheidungen aus. Aus dieser Stickstoffmenge lässt sich die entsprechende Menge Eiweiss berechnen, und da der mittlere Kohlenstoffgehalt des Eiweisses ebenfalls bekannt ist, so kann die ungefähre Kohlenstoffmenge, welche dem zersetzten Eiweisse entspricht, ermittelt werden. Ist die so gefundene Menge Kohlenstoff kleiner als die Menge des Gesamtkohlenstoffes in den Exkreten, so ist es offenbar, dass ausser dem Eiweiss auch irgend eine stickstofffreie Substanz verbraucht worden ist. Wird der Gehalt des Eiweisses an Kohlenstoff zu 52,5 p. c. angeschlagen, so ist also die Relation zwischen Kohlenstoff (52,5) und Stickstoff (16) im Eiweiss gleich 3,28 oder rund 3,3 : 1. Man multipliziert also die Menge des Gesamtstickstoffes der Ausscheidungen mit 3,3, und der Überschuss an Kohlenstoff in den Ausscheidungen, welcher mehr als das gefundene Produkt vorhanden ist, repräsentiert den Kohlenstoff der zerfallenen stickstofffreien Verbindungen. Wenn also in einem Falle eine Versuchsperson im Laufe von 24 Stunden 10 g Stickstoff und 200 g Kohlenstoff ausgeschieden hätte, so würde dies 62,5 g Eiweiss mit 33 g Kohlenstoff entsprechen; und die Differenz $200-(3{,}3 \times 10) = 167$ würde also die Menge Kohlenstoff in den zerfallenen stickstofffreien Verbindungen angeben. Geht man ferner von dem einfachsten Falle, dem Hungerzustande aus, wobei der Körper auf Kosten seiner eigenen Körpermasse lebt, so dürfte man, da die Menge der Kohlehydrate im Körper derjenigen des Fettes gegenüber gering ist und jedenfalls nach einigen Hungertagen kaum mehr in Betracht kommt, in einem solchen Falle ohne grossen Fehler die Annahme machen können, dass die Versuchsperson hauptsächlich Fett neben Eiweiss verbraucht habe. Da das tierische Fett im Mittel 76,5 p. c. Kohlenstoff enthält, so kann man also die Menge des umgesetzten Fettes durch Multiplikation des Kohlenstoffes mit $\frac{100}{76{,}5} = 1{,}3$ berechnen. In dem als Beispiel gewählten Falle würde also das Versuchsindividuum im Laufe von 24 Stunden von seiner eigenen Körpermasse, wenn Berechnung des Umsatzes. Berechnung der Grösse des Umsatzes.

[1]) TANGL, Arch. f. (Anat. u.) Physiol. 1899, Supplbd.; PFLÜGER in seinem Arch. **79**; LANGSTEIN u. STEINITZ, vergl. Zentralbl. f. Physiol. **19**.

[2]) Vergl. S. 817 u. 818, und die entsprechenden Fussnoten.

man von den kleinen Kohlehydratmengen des Körpers absieht, 62,5 g Eiweiss und $167 \times 1{,}3 = 217$ g Fett verbraucht haben.

Berechnung der Bilanz.

Von der Stickstoffbilanz ausgehend, kann man auf dieselbe Weise berechnen, ob ein Überschuss an Kohlenstoff in der Nahrung im Vergleich zu der Menge Kohlenstoff in den Exkreten als Eiweiss oder stickstofffreie Stoffe oder als Beides im Körper zurückgehalten wird. Ebenso kann man umgekehrt bei einem Überschuss an Kohlenstoff in den Exkreten berechnen, inwieweit der Verlust an Körpersubstanz von einem Verbrauch von Eiweiss auf der einen Seite und von stickstofffreien Stoffen auf der anderen herrührt. Wie man den Anteil des Fettes und der Kohlehydrate gesondert berechnen kann, wird unten im Zusammenhange mit der Berechnung des Kraftwechsels erörtert werden.

Die Menge des mit Harn und Exkrementen ausgeschiedenen Wassers und der ausgeschiedenen Mineralstoffe lässt sich leicht bestimmen, und das durch Haut und Lungen ausgeschiedene Wasser kann in den grossen Respirationsapparaten direkt bestimmt werden.

Stoff- und Kraftwechsel.

Die organischen Körperbestandteile wie auch die eingeführten Nährstoffe repräsentieren eine Summe von chemischer Energie, welche den Körper zu Kraftleistungen befähigt. Der Stoffwechsel ist also auch Kraftwechsel, und der erstere steht in so nahem kausalem Zusammenhange mit dem letzteren, dass das Studium des einen nicht von dem des anderen getrennt werden kann. Die energetische Anschauungsweise hat auch, in erster Linie durch die bahnbrechenden Arbeiten Rubners, einen ausserordentlich befruchtenden Einfluss auf die ganze Lehre von dem Stoffwechsel und der Ernährung ausgeübt.

Kalorien.

Der Energieinhalt der verschiedenen Nährstoffe kann bekanntlich durch die Wärmemenge ausgedrückt werden, die bei ihrer Verbrennung frei wird. Diese Wärmemenge drückt man in Kalorien aus und man bezeichnet als die kleine Kalorie diejenige Wärmemenge, welche zum Erwärmen von 1 g Wasser von 0^0 auf 1^0 C erforderlich ist. Die grosse Kalorie ist die zum Erwärmen von 1 kg Wasser um 1^0 C erforderliche Wärmemenge. Hier und in dem Folgenden wird stets mit grossen Kalorien gerechnet. Über den Kalorienwert der verschiedenen Nährstoffe liegen zahlreiche Untersuchungen von Frankland, Danilewski, Rubner, Berthelot, Stohmann, Benedict und Osborne u. a. vor. Die folgenden Zahlen, welche den Kalorienwert einiger Nahrungsstoffe bei vollständiger Verbrennung ausserhalb des Körpers bis zu den höchsten Oxydationsprodukten repräsentieren, sind der Bestimmung von Stohmann[1]) entnommen.

Kalorienwert einiger Nahrungsstoffe.

Kasein	5,86 Kal.
Eieralbumin	5,74 „
Konglutin	5,48 „
Eiweissstoffe (Mittelzahl) .	5,71 „
Tierisches Gewebefett . .	9,50 „
Butterfett	9,23 „
Rohrzucker	3,96 „
Milchzucker	3,95 „
Glukose	3,74 „
Stärkemehl	4,19 „

[1]) Vergl. Rubner, Zeitschr. f. Biol. **21**, wo auch die Arbeiten von Frankland u. Danilewski zitiert sind; ferner Berthelot, Compt. Rend. **102**, **104**, **110**; Stohmann, Zeitschr. f. Biol. **31**; F. G. Benedict u. Th. Osborne (vegetabilisches Eiweiss) Journ. of biol. Chem. **3**.

Fette und Kohlehydrate werden im Körper vollständig verbrannt, und man kann darum auch im grossen und ganzen deren Verbrennungswert als ein Mass der von ihnen innerhalb des Organismus entwickelten lebendigen Kraft betrachten. Als Mittelzahlen für den physiologischen Wärmewert der Fette und der Kohlehydrate bezeichnet man auch allgemein die Werte 9,3 bezw. 4,1 Kalorien für je 1 g Substanz.

Anders als die Fette und Kohlehydrate verhält sich das Eiweiss. Es wird nur unvollständig verbrannt und es liefert gewisse, mit den Exkreten den Körper verlassende Zersetzungsprodukte, welche eine bestimmte Menge Energie, die für den Körper verloren geht, noch repräsentieren. Die Verbrennungswärme des Eiweisses ist also innerhalb des Organismus kleiner als ausserhalb desselben und sie muss demnach besonders bestimmt werden. Zu dem Zwecke hat Rubner[1]) Hunde mit ausgewaschenem Fleisch gefüttert und er zog dann von der Verbrennungswärme des letzteren die Verbrennungswärme des Harnes und der Exkremente, welche der aufgenommenen Nahrung entsprachen, plus der zur Quellung der Eiweissstoffe und zur Lösung des Harnstoffes erforderlichen Wärmemenge ab. Ebenso hat Rubner die Verbrennungswärme des im Körper des Kaninchens beim Hungern zersetzten Eiweisses (Muskeleiweiss) zu bestimmen versucht. Nach diesen Untersuchungen ist die physiologische Verbrennungswärme in Kalorien für je 1 g Substanz folgende.

Verbrennungswärme des Eiweisses.

1 g Trockensubstanz	Kalorien
Eiweiss aus Fleisch	4,4
Muskel	4,0
Eiweiss beim Hungern	3,8
Fett (Mittelzahl für verschiedene Fette)	9,3
Kohlehydrate (berechneter Mittelwert) .	4,1

Die physiologische Verbrennungswärme der verschiedenen, zu derselben Gruppe gehörenden Nährstoffe ist nicht ganz dieselbe. So ist sie beispielsweise für einen vegetabilischen Eiweisskörper, das Konglutin, 3,97 und für einen animalischen, das Syntonin, 4,42 Kalorien. Als Normalzahl kann man nach Rubner die Verbrennungswärme, pro 1 g, für animalisches Eiweiss zu 4,23 und für vegetabilisches Eiweiss zu 3,96 Kalorien berechnen. Wenn der Mensch bei gemischter Kost etwa 60 p. c. des Eiweisses aus animalischen und etwa 40 p. c. aus vegetabilischen Nahrungsmitteln aufnimmt, so kann man den Nutzeffekt von 1 g Eiweiss der Nahrung zu rund etwa 4,1 Kalorien berechnen. Der physiologische Nutzeffekt einer jeden der drei Hauptgruppen organischer Nährsubstanz bei deren Zersetzung im Körper wird also in abgerundeten Zahlen:

Physiologische Verbrennungswärme der Nährstoffe.

	Kalorien
1 g Eiweiss	= 4,1
1 g Fett	= 9,3
1 g Kohlehydrat	= 4,1
1 g Alkohol	= 7,1

Diese Zahlen werden auch regelmässig den Berechnungen des Energieinhaltes der verschiedenen Nahrungsstoffe und Kostsätze zugrunde gelegt.

[1]) Zeitschr. f. Biol. **21.**

Für die Berechnung der Grösse des Kraftwechsels und die Verteilung desselben auf Eiweiss, Fett und Kohlehydrate ist, ausser der Grösse der Stickstoffausscheidung, auch die Grösse des Gaswechsels und des sog. respiratorischen Quotienten von Wichtigkeit.

Respiratorischer Quotient.

Ein Vergleich der ein- und ausgeatmeten Luft lehrt, dass, wenn beide Luftvolumina trocken bei derselben Temperatur und demselben Drucke gemessen werden, das Volumen der exspirierten Luft kleiner als das der inspirierten ist. Dies rührt daher, dass nicht aller Sauerstoff als Kohlensäure in der Exspirationsluft wieder erscheint, indem er nämlich nicht allein zur Oxydation des Kohlenstoffes, sondern zum Teil auch zur Bildung von Wasser, Schwefelsäure und anderen Stoffen verwendet wird. Das Volumen der exspirierten Kohlensäure ist also regelmässig kleiner als dasjenige des inspirierten Sauerstoffes und die Relation $\frac{CO_2}{O}$, die man den respiratorischen Quotienten nennt, erreicht also regelmässig nicht die Grösse 1.

Grösse des respiratorischen Quotienten.

Die Grösse des respiratorischen Quotienten hängt von der Art der im Körper zerfallenden Stoffe ab. Bei der Verbrennung von reinem Kohlenstoff liefert ein Volumen Sauerstoff ein Volumen Kohlensäure, und der Quotient ist in diesem Falle gleich 1. Dasselbe muss auch bei Verbrennung von Kohlehydraten der Fall sein, und bei vorwiegender Kohlehydratzersetzung im Tierkörper muss also der respiratorische Quotient der Grösse 1 sich nähern. Bei vorwiegendem Eiweissumsatz nähert er sich der Zahl 0,80 und bei vorwiegender Fettzersetzung der Grösse 0,7. Im Hungerzustande, da die Tiere vom eigenen Fleisch und Fett zehren, muss er sich folglich dem letzteren Werte nähern. Der respiratorische Quotient, dessen Grösse bei ausschliesslicher Verbrennung von Kohlehydrat, Fett oder Eiweiss zu resp. 1, 0,707 und 0,809 berechnet wird und für Alkohol 0,667 ist, gibt also wichtige Aufschlüsse über die Qualität des im Körper zersetzten Materiales, natürlich unter der Voraussetzung, dass nicht durch besondere Einflüsse, wie durch Änderung der Atemmechanik, die Kohlensäureausscheidung unabhängig von der Kohlensäurebildung beeinflusst wird. Eine andere Voraussetzung ist natürlich, dass keine unvollständig oxydierten Zwischenstufen der Verbrennung ausgeschieden werden.

Kalorienwert des Sauerstoffes.

Für die Berechnung des Kraftwechsels aus der Grösse des Gaswechsels ist namentlich die Kenntnis der Grösse der Sauerstoffaufnahme von Bedeutung, und man kann sogar unter Umständen aus dem Kalorienwerte des Sauerstoffes allein — unter Berücksichtigung des respiratorischen Quotienten — den Energieumsatz annähernd berechnen (Zuntz und Mitarbeiter). Der Kalorienwert des Sauerstoffes muss aber für einen jeden der drei genannten Nährstoffe ein verschiedener sein, indem sie zu ihrer Verbrennung verschiedene Mengen Sauerstoff erfordern. Für Kohlehydrate und Fett kann dieser Kalorienwert ohne weiteres leicht berechnet werden, da diese Stoffe vollständig zu Kohlensäure und Wasser verbrennen. 1 g Stärke verbraucht zu ihrer Verbrennung 828,8 ccm Sauerstoff unter Bildung von 828,8 ccm Kohlensäure und einer Wärmeentwickelung von

4,183 Kal. Auf 1 Liter (= 1,43 g) Sauerstoff kommen also 5,047 Kal. und ebenso kommt auf je 1 Liter (= 1,966 g) gebildete Kohlensäure dieselbe Kalorienzahl, 5,047 Kal. In analoger Weise kann man für das Fett einen durchschnittlichen Kalorienwert von für 1 Liter Sauerstoff 4,686 und für 1 Liter Kohlensäure 6,629 Kal. berechnen. Kalorienwerte.

Für das Eiweiss werden, unter anderem infolge der etwas ungleichen Zusammensetzung verschiedener Eiweissstoffe, die Zahlen etwas mehr unsicher und schwankend, und die Berechnung ist zudem viel komplizierter. Als Beispiel wähle ich die folgende, von ZUNTZ[1]) herrührende Berechnung für die fettfreie Fleischtrockensubstanz.

Diese Substanz besteht auf 100 g aus	52,38 g **C**;	7,27 g **H**;	22,68 g **O**;	16,65 g **N**;	1,02 g **S**.
Davon finden sich: im Harne	9,406	2,663	14,099	16,28	1,02
im Kote	1,471	0,212	0,889	0,37	
Es bleiben also:	41,50 g **C**;	4,40 g **H**;	7,69 g **O**;	0,0 g **N**;	0,0 g **S**.

Aus diesem Reste werden, unter Aufnahme von 96,63 Liter O, ausser 39,6 g Wasser 77,39 Liter CO_2 gebildet, und der respiratorische Quotient ist also 0,801. Nun liefern 100 g solcher Fleischtrockensubstanz bei vollständiger Verbrennung 563,09 Kal., und wenn man hiervon abzieht den Kalorienwert des entsprechenden Harnes (= 113,70 Kal.) und Kotes (= 17,76 Kal.), in Summa 131,46 Kal., sind also im Körper frei geworden 431,63 Kal. Auf jedes Gramm im Harne ausgeschiedenen Stickstoffes (insgesamt 16,28 g. s. oben) kommen also $\frac{431,63}{16,28} = \mathbf{26,51}$ Kal.; die entsprechende Sauerstoffmenge ist $\frac{96,63}{16,28} = 5,91$ Liter O und die entsprechende Menge gebildeter Kohlensäure $\frac{77,39}{16,28} = 4,75$ Liter CO_2. Der Kalorienwert für 1 Liter verbrauchten Sauerstoffes ist also $\frac{26,51}{5,91} = \mathbf{4,485}$ Kal. und für 1 Liter gebildeter Kohlensäure $\frac{26,51}{4,75} = \mathbf{5,579}$ Kalorien. Berechnung des Kalorienwertes des Sauerstoffes.

Für Milcheiweiss berechnete ZUNTZ pro 1 g Harnstickstoff 5,8 Liter Sauerstoff, 4,6 Liter Kohlensäure und 27 Kalorien. Hieraus berechnet sich der Kalorienwert für 1 Liter O = **4,66** und für 1 Liter CO_2 = **5,87** Kalorien. Nimmt man die Mittelzahl aus diesen Berechnungen, so erhält man einen Kalorienwert, bei Verbrennung von Eiweiss, welcher pro 1 Liter für den Sauerstoff **4,573** und für die Kohlensäure **5,725** Kalorien beträgt.

Nach dieser Berechnung ist also bei der Verbrennung des Eiweisses im Tierkörper der Kalorienwert für 1 Liter Sauerstoff = rund 4,57 und für 1 Liter Kohlensäure rund 5,73 Kalorien. Für alle drei Nährstoffe erhält man also folgende Kalorienwerte:

	Sauerstoff pro 1 Liter	Relative Werte	Kohlensäure pro 1 Liter	Relative Werte
Eiweiss . . .	4,57	100	5,73	113,4
Fett . . .	4,69	102,6	6,63	131,3
Kohlehydrate .	5,05	110,5	5,05	100,0

Kalorienwerte.

Die Zahlen für den Sauerstoff weichen, wie man sieht, weniger als die für Kohlensäure von einander ab, und dies ist ein Grund, warum die Sauerstoffwerte besser als die Kohlensäurewerte zur Berechnung der Energieproduktion aus der Grösse des Gaswechsels sich eignen. Andere haben für den Wärmewert des Sauerstoffes mit den obigen mehr oder weniger nahe stimmende

[1]) N. ZUNTZ, A. LOEWY, F. MÜLLER u. W. CASPARI, Höhenklima und Bergwanderungen (1906), S. 102 u. 103

Werte erhalten, und E. Voit und Krummacher[1]), welche in anderer Weise ihre Rechnungen ausführten, erhielten sogar noch kleinere Differenzen für die relativen Sauerstoffwerte.

Berechnung der Grösse des Stoffwechsels.

Geht man von dem Stickstoffgehalte des Harnes aus, so kann man nach dem Obigen daraus die Grösse des Eiweissumsatzes, die entsprechende Energieentwickelung und die entsprechende Sauerstoffaufnahme, bezw. Kohlensäurebildung berechnen. Zieht man diese letzteren Werte von denjenigen des gesamten, direkt bestimmten Gaswechsels ab, so entspricht der Rest den verbrauchten Fetten und Kohlehydraten. Aus diesem Reste kann man nun unter Berücksichtigung des respiratorischen Quotienten sowohl den Wärmewert des verbrauchten Sauerstoffes wie die Verteilung der Zersetzung auf Kohlehydrate und Fett nach Zuntz berechnen. Zu dem Zwecke haben Zuntz und Schumburg eine Tabelle ausgearbeitet, aus welcher hier ein der Arbeit von Magnus-Levy[2]) entlehnter Auszug mitgeteilt wird.

R.-Q.	Kal. Wert pr. 1 L. O_2	Verteil. in p. c. auf	
		Kohlehydr.	Fett
1,000	5,047	100	0
0,950	4,986	83	17
0,900	4,924	66	34
0,850	4,863	49	51
0,800	4,801	32	68
0,750	4,740	15	85
0,707	4,686	0	100

Berechnung des Stoffumsatzes.

Da die kalorischen Sauerstoffwerte bei Verbrennung von Eiweiss, Fett und Kohlehydraten unter einander keine grösseren Unterschiede zeigen, kann man unter solchen Verhältnissen, wo, wie im nüchternen Zustande, der Anteil des Eiweisses an dem Gesamtumsatze verhältnismässig gering ist, ohne wesentlichen Fehler den Gesamtenergieumsatz aus dem respiratorischen Quotienten und dem Sauerstoffverbrauche allein berechnen. Dies ist besonders wertvoll in kurzdauernden Versuchen, wo man den Eiweissumsatz nicht direkt bestimmen kann, sondern aus der Stickstoffausscheidung während einer längeren Beobachtungszeit berechnen muss. Für das Studium des Stoff- und Kraftwechsels in solchen kurzdauernden Versuchen hat die im vorigen Kapitel (17) erwähnte Methode von Zuntz und Geppert als besonders brauchbar sich erwiesen, während für mehr langdauernde Versuchsreihen nur die nach dem Pettenkoferschen oder Regnault-Reisetschen Prinzipe gebauten Respirationsapparate brauchbar sind.

Kaufmann[3]) bringt das Versuchsindividuum in einen geräumigen Zinkblechkasten hinein, der gleichzeitig als Respirationskammer und Kalorimeter dient und welcher eine Bestimmung

[1]) E. Voit, Zeitschr. f. Biol. **44**; Krummacher ebenda.

[2]) A. Magnus-Levy in v. Noordens Handb. d. Pathol. des Stoffwechsels Bd. **1** (1906), wo man die Literatur findet.

[3]) Arch. de Physiol. (5) **8**.

sowohl des Harnstickstoffes und der ausgeatmeten Kohlensäure wie auch des eingeatmeten Sauerstoffes und der produzierten Wärmemenge gestattet. Geht man von den, für die verschiedenen möglichen Umsetzungen des Eiweisses, des Fettes und der Kohlehydrate im Körper theoretisch zu berechnenden Formeln aus, so ist es klar, dass man andere Werte für Wärme, Kohlensäure, Sauerstoff und Harnstickstoff erhalten muss, wenn man z. B. eine vollständige Verbrennung des Eiweisses zu Harnstoff, Kohlensäure und Wasser als wenn man eine teilweise unter Abspaltung von Fett annimmt. Ebenso muss man eine andere Relation zwischen Wärme, Kohlensäure und Sauerstoff erwarten, wenn das Fett vollständig verbrennt, als wenn es in Zucker, Kohlensäure und Wasser zersetzt wird. In dieser Weise, durch einen Vergleich der im speziellen Falle tatsächlich gefundenen Werte mit den für die verschiedenen Umsetzungen berechneten Zahlen, sucht KAUFMANN Aufschlüsse über die Art der Zersetzungsvorgänge im Körper unter verschiedenen Ernährungsbedingungen zu gewinnen. Methode von Kaufmann.

Wie in dem folgenden gezeigt werden soll, können Fette und Kohlehydrate den Eiweissumsatz im Körper herabsetzen, während umgekehrt auch die Menge des Eiweisses im Körper oder in der Nahrung auf den Fettumsatz im Körper einwirkt. Bei der physiologischen Verbrennung können also die verschiedenen Nährstoffe bis zu einem gewissen Grade einander vertreten, und es ist also von Wichtigkeit zu wissen, in welchen Mengenverhältnissen sie zum Ersatz für einander eintreten können. Von RUBNER ausgeführte Untersuchungen haben nun gelehrt, dass dies, wenn es um die Kraft- und Wärmeerzeugung im Tierkörper sich handelt, in Verhältnissen geschieht, welche den respektiven Zahlen für die Verbrennungswärme derselben entsprechen. Dies ist auch aus der folgenden Zusammenstellung ersichtlich. In dieser findet man nämlich diejenigen Gewichtsmengen der verschiedenen Nährstoffe, welche mit 100 g Fett gleichwertig sind, und zwar teils wie sie bei Versuchen an Tieren gefunden worden und teils wie sie aus den Zahlen der Verbrennungswärme sich berechnen lassen. Isodynamie der Nährstoffe.

100 g Fett sind gleichwertig oder isodynam mit:

	Nach Tierversuchen	Nach der Verbrennungswärme	Differenz (p. c.)
Syntonin	225	213	+ 5,6
Muskelfleisch (trocken) .	243	235	+ 4,3
Stärke	232	229	+ 1,3
Rohrzucker	234	235	— 0
Traubenzucker	256	255	— 0

Isodyname Werte der Nährstoffe.

Aus den hier mitgeteilten isodynamen Werten der verschiedenen Nährstoffe ergibt sich also, dass diese Stoffe im Körper einander fast genau nach Massgabe ihres Inhaltes an Energie vertreten. Es sind also, als Kraftquellen für den Tierkörper, im Mittel 227 g Eiweiss oder Kohlehydrate und 100 g Fett gleichwertig oder isodynam, denn bei ihrer Verbrennung im Körper liefert jede dieser Grössen 930 Kalorien.

Durch spätere, sehr wichtige kalorimetrische Untersuchungen hat RUBNER[1]) ferner gezeigt, dass die von einem Tiere in verschiedenen, über 45 Tage sich erstreckenden Versuchsreihen produzierte Wärme bis auf nur 0,47 p. c. der aus den zersetzten Körper- und Nahrungsstoffen berechneten physiologischen Verbrennungswärme vollkommen entsprach. Von ATWATER und seinen Mitarbeiten[2]) liegen ebenfalls derartige an Menschen ausgeführte, sehr umfassende Isodynamie.

[1]) Zeitschr. f. Biol. **30**.

[2]) Bull. of Dep. of Agric., U.-St. Washington, Nr. **44**, **63**, **69** u. **109** und Ergebn. d. Physiol. **3**.

Isodynamie. Untersuchungen vor. Zu ihren Versuchen diente ein grosses Respirationskalorimeter, welches nicht nur eine äusserst genaue Bestimmung der Exkretbestandteile, sondern auch eine kalorimetrische Messung der von der Versuchsperson nach aussen abgegebenen Wärme, resp. der von ihr geleisteten Arbeit gestattete. Auch in diesen Versuchsreihen wurde eine fast absolut vollständige Übereinstimmung zwischen dem direkt gefundenen und dem berechneten Kalorienumsatz beobachtet.

Das Gesetz der Isodynamie ist von fundamentaler Bedeutung für die Lehre von dem Stoffwechsel und der Ernährung. Der Energieinhalt der umgesetzten Nahrungsstoffe, bezw. Körperbestandteile kann als Mass für den Gesamtenergieverbrauch benutzt werden, und die Kenntnis von dem Energieinhalte der Nährstoffe muss auch eine Grundlage für die Berechnung des Kostmasses des Menschen unter verschiedenen Verhältnissen sein.

Gesetz der Isodynamie.

Der Wärmwert einer Nahrung lässt sich direkt durch Verbrennung im Kalorimeter bestimmen, kann aber auch aus ihrer Zusammensetzung berechnet werden. Zieht man von dem in der einen oder anderen Weise erhaltenen Brutto-Wärmewerte der Nahrung die Verbrennungswärme der Fäzes und des Harnes bei der fraglichen Kost ab, so erhält man den Reinkalorienwert der lstzteren. Dieser Wert, in Prozenten von dem totalen Energieinhalte der Nahrung berechnet, wird von RUBNER[1]) als physiologischer Nutzeffekt bezeichnet. Um dies zu beleuchten, folgen hier einige von RUBNER gefundene Werte. Sowohl die Verluste an Kalorien wie der physiologische Nutzeffekt sind in Prozenten von dem gesamten Energieinhalte der Nahrung berechnet worden.

Physiologischer Nutzeffekt.

Nahrung	Verlust in % im Harne	Verlust in % in den Fäzes	Totalverlust in %	Nutzeffekt in %
Kuhmilch	5,13	5,07	10,20	89,8
Gemischte Kost (fettreich)	3,87	5,73	9,60	90,4
„ „ (fettarm)	4,70	6,00	10,70	89,3
Kartoffeln	2,0	5,6	7,60	92,4
Kleienbrot	2,4	15,5	17,9	82,1
Roggenbrot	2,2	24,3	26,5	73,5
Fleisch	16,3	6,9	23,2	76,8

Zur leichteren Berechnung des Energieumsatzes hat man, ausser den oben genannnten Standardzahlen für den physiologischen Kalorienwert der organischen Nährstoffgruppen wie auch der Kohlensäure und des Sauerstoffes, auch andere Standardzahlen festzustellen sich bemüht. So hat man für 1 g fett- und extraktfreies Fleisch (Trockensubstanz) 5,44—5,77 Kal. berechnet. KÖHLER[2]) fand für 1 g der asche- und fettfreien Fleischtrockensubstanz von Rind 5,678 und von Pferd 5,599 Kal. Für 1 g Stickstoff im fett- und aschefreien Fleischtrockenkote (Hund) kann man nach FRENTZEL und SCHREUER[3]) 45,4 Kal. berechnen, während man für 1 g Stickstoff im Fleischharne 6,97 bis 7,45 Kal. berechnet hat. Der kalorische Harnquotient $\frac{\text{Kal.}}{\text{N}}$ ist jedoch, wie oben angegeben, wenigstens nicht für Menschenharn konstant sondern von der Art der Nahrung abhängig.

Standardzahlen.

Statt der direkten Bestimmung kann man auch nach dem folgenden Prinzipe von E VOIT[4]) die Berechnung der Verbrennungswärme aus der Elementarzusammensetzung aus-

[1]) Zeitschr. f. Biol. **42**.

[2]) Zeitschr. f. physiol. Chem. **31**.

[3]) Die Arbeiten von FRENTZEL u. SCHREUER findet man in Arch. f. (Anat. u.) Physiol. 1901, 1902 u. 1903.

[4]) Zeitschr. f. Biol. **44**. Vergl. auch KRUMMACHER ebenda.

führen. Bezeichnet man die Verbrennungswärme für 1 g Substanz mit Kal. und die zur vollständigen Verbrennung von 1 g derselben Substanz erforderliche Sauerstoffmenge (= Sauerstoffkapizität der Substanz) mit **O**, so ist $\frac{\text{Kal.}}{O} = K$ der Brennwert für 1 g Sauerstoff.

Die Sauerstoffkapazität kann man aus der Elementarzusammensetzung berechnen, und wenn der Wert **K** bekannt ist, kann man also die Verbrennungswärme einer chemischen Verbindung oder eines bekannten Gemenges von solchen berechnen. Für Substanzen derselben Gruppe ist der Wert **K** fast konstant, aber auch verschiedenartige Gruppen zeigen untereinander nur kleine Abweichnngen in den **K**-Werten. VOIT erhielt für einige Nährstoffe die folgenden Werte: Berechnung der Verbrennungswärme.

	K (in kg-Kal.)	O-Kapazität
Pflanzeneiweiss	3,298	1,740
Tierisches Eiweiss	3,273	1,741
Fett	3,271	2,863
Kohlehydrate	3,525	1,156

Diese Berechnungsmethode kann nach VOIT und KRUMMACHER jedenfalls für praktische Zwecke zulässig sein.

II. Der Stoffwechsel beim Hungern und bei unvollständiger Nahrung.

Beim Hungern finden die Zersetzungen im Körper ununterbrochen statt; da sie aber auf Kosten der Körpersubstanz geschehen, können sie nur eine begrenzte Zeit fortfahren. Wenn das Tier einen bestimmten Bruchteil seiner Körpermasse verloren hat, tritt der Tod ein. Dieser Bruchteil schwankt mit dem Zustande des Körpers am Anfange der Hungerperiode. Fette Tiere erliegen erst, wenn das Körpergewicht auf etwa $^1/_2$ des Anfangsgewichtes gesunken ist. Sonst sterben Tiere nach CHOSSAT[1]) im allgemeinen, wenn das Körpergewicht auf $^2/_5$ des ursprünglichen Gewichtes gesunken ist. Der Zeitpunkt, bei welchem der Hungertod eintritt, schwankt nicht nur nach dem verschiedenen Ernährungszustande am Anfange der Hungerperiode, sondern auch nach dem mehr oder weniger lebhaften Stoffwechsel. Dieser ist bei kleinen und jüngeren Tieren regerer als bei grösseren und älteren, aber auch bei verschiedenen Tierklassen zeigt er eine ungleiche Lebhaftigkeit. Kinder sollen schon nach 3—5 Tagen, nachdem sie etwa $^1/_4$ ihrer Körpermasse eingebüsst haben, dem Hungertode erliegen. Erwachsene können, wie die Beobachtungen an SUCCI[2]) und anderen Hungerkünstlern gelehrt haben, ohne nachhaltige Schädigung 20 Tage oder mehr hungern, und es liegen sogar Angaben über ein 40—50 tägiges Hungern vor. Hunde sollen je nach Alter und Fettreichtum 2—8 Wochen, Vögel 5—20 Tage, Schlangen und Frösche mehr als ein halbes oder ganzes Jahr hungern können. Eintritt des Hungertodes.

Beim Hungern nimmt das Körpergewicht ab. Der Gewichtsverlust ist am grössten in den ersten Tagen und nimmt dann ziemlich gleichmässig ab. Bei kleinen Tieren ist der absolute Gewichtsverlust pro Tag selbstverständlich kleiner als bei grossen Tieren. Der relative Gewichtsverlust — d. h. der Gewichtsverlust auf die Einheit des Körpergewichtes, 1 kg, bezogen — ist dagegen

[1]) Zit. nach VOIT in HERMANNS Handb. **6**, Tl. 1, S. 100.

[2]) Vergl. LUCIANI, Das Hungern. Hamburg und Leipzig 1890.

Verhalten des Körpergewichtes beim Hungern.

grösser bei kleinen als bei grossen Tieren. Der Grund hierzu liegt darin, dass die kleinen Tiere eine im Verhältnis zu ihrer Körpermasse grössere Körperoberfläche als die grösseren Tiere haben und den hierdurch bedingten grösseren Wärmeverlust durch einen regeren Stoffverbrauch ersetzen müssen.

Aus der Abnahme des Körpergewichtes folgt, dass die absolute Grösse des Umsatzes beim Hungern abnehmen muss. Bezieht man dagegen die Grösse des Umsatzes auf die Einheit des Körpergewichtes, d. h. auf 1 kg, so findet man sie während des Hungerns fast unverändert. Die Untersuchungen von

Grösse des Gaswechsels.

Zuntz, Lehmann u. a.[1]) an dem Hungerkünstler Cetti ergaben also z. B. am 3.—6. Tage des Hungerns einen Sauerstoffverbrauch pro kg und Minute von durchschnittlich 4,65 ccm und am 9.—11. Tage von durchschnittlich 4,73 ccm. Der Kalorienumsatz, als Mass des Stoffwechsels, fiel vom 1.—5. Hungertage von 1850 auf 1600 Kal. oder pro kg von 32,4 auf 30, und er war also, auf die Einheit des Körpergewichtes bezogen, nur wenig verändert[2]). Beim Menschen kann man auch den durchschnittlichen, täglichen Energieverbrauch beim Hungern zu 30—32 Kal. pro kg anschlagen.

Die Grösse des Eiweissumsatzes und als Mass desselben die Stickstoffausscheidung durch den Harn nimmt mit abnehmendem Körpergewicht während des Hungerns ab. Diese Abnahme ist indessen keine während der

Eiweissumsatz.

ganzen Hungerperiode regelmässige oder gleichförmige, und ihre Grösse hängt, wie namentlich die an Fleischfressern ausgeführten Versuche gezeigt haben, von mehreren Umständen ab. Während der ersten Hungertage ist die Stickstoffausscheidung regelmässig am grössten, und je reicher an Eiweiss der Körper durch die vorher aufgenommene Nahrung geworden ist, um so grösser ist nach Voit am ersten Hungertage der Eiweissumsatz, resp. die Stickstoffausscheidung. Die letztere nimmt auch rascher ab, d. h. die Kurve ihrer Abnahme ist steiler in dem Masse, wie die vor dem Hungern aufgenommene Nahrung reicher an Eiweiss

Eiweissumsatz.

gewesen ist. Diese Verhältnisse sind aus der folgenden tabellarischen Zusammenstellung ersichtlich. Die Tabelle enthält drei verschiedene, von Voit[3]) an demselben Hunde ausgeführte Hungerversuche. Der Versuchshund hatte vor der Versuchsreihe I täglich 2500 g Fleisch, vor der Reihe II täglich 1500 g Fleisch und vor der Reihe III eine gemischte, verhältnismässig, stickstoffarme Nahrung erhalten:

Harnstoffausscheidung in g in 24 St.

Hungertag	Ser. I	Ser. II	Ser. III
1	60,1	26,5	13,8
2	24,9	18,6	11,5
3	19,1	15,7	10,2
4	17,3	14,9	12,2
5	12,3	14,8	12,1
6	13,3	12,8	12,6
7	12,5	12,9	11,3
8	10,1	12,1	10,7

[1]) Berl. klin. Wochenschr. 1887.

[2]) Man vergl. ferner Tigerstedt und Mitarbeiter in Skand. Arch. f. Physiol. **7**.

[3]) Vergl. Hermanns Handb. **6**, Tl. 1, S. 89.

Bei Menschen und auch bei Tieren beobachtet man zuweilen ein Ansteigen der Stickstoffausscheidung etwa am zweiten und dritten Hungertage, welches dann erst von einer regelmässigen Abnahme gefolgt ist. Dieses Ansteigen erklärt man (Prausnitz, Tigerstedt, Landergren)[1]) durch die folgende Annahme. Im Beginn des Hungerns wird der Eiweisszerfall durch das noch im Körper vorhandene Glykogen eingeschränkt. Nach dem Verbrauche des Glykogens, was schon am ersten Hungertage grösstenteils geschieht, nimmt mit dem Wegfalle dieser Glykogenwirkung der Eiweisszerfall zu, um dann, wenn der Körper infolge hiervon ärmer an disponiblem Eiweiss geworden ist, wieder abzunehmen. Ansteigen der Stickstoffausscheidung.

Auf die Grösse des Eiweissumsatzes im Hunger üben auch andere Umstände, insbesondere ein verschiedener Fettgehalt des Körpers, einen Einfluss aus, was namentlich für den weiteren Verlauf der Stickstoffausscheidung von Bedeutung ist. Nach dem Verlaufe der ersten Hungertage wird die Stickstoffausscheidung jedoch gleichmässiger. Sie kann nun bis zum Tode des Tieres allmählich und regelmässig abnehmen, oder es findet in den letzten Tagen eine Zunahme, ein sog. „prämortales“ Ansteigen derselben statt. Inwieweit das eine oder das andere geschieht, hängt von der Relation zwischen Eiweiss- und Fettbestand im Körper ab. Stickstoffausscheidung.

Wie der Eiweisszerfall geht nämlich während des Hungerns die Fettzersetzung ununterbrochen fort, und der grösste Teil des Kalorienbedarfes wird auch im Hunger durch das Fett gedeckt. Nach Rubner und E. Voit ist beim hungernden Tiere bei Ruhe und mittlerer Temperatur die Eiweisszersetzung ein nur wenig schwankender, fast konstanter Bruchteil des Gesamtenergieumsatzes und von den Gesamtkalorien fallen beim Hunde 10—16 p. c. auf den Eiweissumsatz und 84—90 p. c. auf den Fettumsatz. Dies gilt wenigstens für Hungertiere mit genügend grossem ursprünglichem Fettgehalt. Wenn aber infolge des Hungerns das Tier relativ ärmer an Fett geworden ist und der Fettbestand des Körpers unter eine gewisse Grenze gesunken ist, muss zur Deckung des Kalorienbedarfes eine grössere Eiweissmenge der Zersetzung anheimfallen und die prämortale Steigerung tritt nun ein (E. Voit). Die Ursachen des prämortalen Ansteigens der Eiweisszersetzung sind jedoch noch nicht vollständig bekannt (Schulz und Mitarbeiter)[2]). Fettumsatz.

Da der Eiweisszerfall durch das Fett beschränkt wird, muss, dem oben Gesagten entsprechend, die Stickstoffausscheidung im Hunger kleiner bei fetten als bei mageren Individuen sein. Während man also beispielsweise bei gutgenährten und fetten Geisteskranken für die spätere Zeit des Hungerns eine Harnstoffausscheidung von nur 9 g pro 24 Stunden beobachtet hat, fand J. Munk Eiweisszerfall.

[1]) Prausnitz, Zeitschr. f. Biol. **29**; Tigerstedt und Mitarbeiter l. c.; Landergren, Undersökningar öfver menniskans ägghviteomsättning, Inaug.-Diss., Stockholm 1902.

[2]) Voit, Zeitschr. f. Biol. **41**, S. 167 u. 502. Vergl. auch Kaufmann ebenda; N. Schulz ebenda und Pflügers Arch. **76**, mit E. Mangold H. Stübel und E. Hempel ebenda **114**.

bei dem schlecht genährten Hungerkünstler Cetti[1]) eine tägliche Harnstoffausscheidung von 20—29 g.

Gaswechsel beim Hungern.

Die Untersuchungen über den Gaswechsel beim Hungern haben, wie schon oben erwähnt wurde, gelehrt, dass die absolute Grösse desselben dabei zwar abnimmt, dass aber, wenn Sauerstoffverbrauch und Kohlensäureausscheidung auf die Einheit des Körpergewichtes — 1 kg — berechnet werden, diese Grösse zwar rasch auf ein Minimum herabsinkt, dann aber fast unverändert bleibt oder im weiteren Verlaufe des Hungerns sogar eher ansteigt. Es ist auch eine allgemein bekannte Tatsache, dass die Körpertemperatur hungernder Tiere während des allergrössten Teiles der Hungerperiode sich ziemlich konstant erhalten kann, ohne eine nennenswerte Abnahme zu zeigen. Erst wenige Tage vor dem Tode sieht man die Eigenwärme der Tiere absinken, und bei etwa 33—30° C tritt der Hungertod ein.

Respiratorischer Quotient.

Aus dem in dem Vorigen von dem respiratorischen Quotienten Gesagten folgt, dass er beim Hungern etwa derselbe wie bei ausschliesslicher Fett- und Fleischnahrung werden und also um die Grösse 0,7 sich bewegen muss. Dem ist auch oft so; aber er kann auch, wie in den Beobachtungsreihen an Cetti und Succi, sogar niedriger, 0,65—0,50, werden. Dies kann durch die Ausscheidung von Azetonkörpern mit dem Harne erklärt werden; zum Teil kann aber auch die Ursache vielleicht in einer Bildung von Glykogen (aus Eiweiss) und Aufspeicherung desselben liegen.

Ausscheidung des Wassers.

Wasser wird beim Hungern ununterbrochen von dem Körper abgegeben, selbst wenn kein Wasser ihm zugeführt wird. Wird der Gehalt der eiweissreichen Gewebe an Wasser zu 70—80 p. c. und der Gehalt derselben an Eiweiss zu rund 20 p. c. angenommen, so müssen also für je 1 g zerfallenes Eiweiss etwa 4 g Wasser frei werden. Dieses, beim Abschmelzen der Gewebe frei werdende Wasser ist im allgemeinen hinreichend, um den Wasserverlust zu decken, und der Hunger ist deshalb gewöhnlichenfalls nicht mit Durst verbunden. Hungernde Tiere nehmen in der Regel auch kein Wasser auf.

Wasserverlust.

Der Wasserverlust, in Prozenten vom Gesamtorganismus ausgedrückt, muss natürlich sehr wesentlich von dem ursprünglichen Gehalte des Körpers an Fettgewebe abhängig sein. Man hat auch in gewissen Fällen den hungernden Tierkörper wasserreicher gefunden; wenn man aber dem ursprünglichen Fettgehalte gebührende Rechnung trägt, scheint nach Böhtlingk[2]) (der an weissen Mäusen experimentierte) der Tierkörper während der Inanition ärmer an Wasser zu werden. Der Körper kann also auch mehr Wasser als durch die Zerstörung der Gewebe in Freiheit gesetzt wird verlieren.

Verhalten der Mineralstoffe.

Die Mineralstoffe verlassen ebenfalls bis zum Tode ununterbrochen den Körper beim Hungern, und bei ihrer Ausscheidung kann der Einfluss der zerfallenden Gewebe deutlich sich erkennbar machen. Wegen des Zerfalles der kalireichen Gewebe kann nämlich beim Hungern die Relation zwischen Kalium und Natrium in dem Harne derart sich ändern, dass, dem normalen Verhalten entgegen, das Kalium in verhältnismässig grösserer Menge ausgeschieden wird.

[1]) Berl. klin. Wochenschr. 1887.

[2]) Arch. des scienc. biol. de St. Pétersbourg **5**.

Im Gegensatz zu dem oben Gesagten fand BÖHTLINGK bei hungernden weissen Mäusen und KATSUYAMA [1]) bei hungernden Kaninchen keine reichlichere Elimination von Kalium als von Natrium.

MUNK beobachtete an CETTI eine im Verhältnis zu der N-Ausscheidung vermehrte Ausscheidung von Phosphorsäure, was einen gesteigerten Umsatz von Knochensubstanz vermuten liess, und diese Vermutung wurde durch die gleichzeitig vermehrte Ausscheidung von Kalk und Magnesia als richtig erwiesen. In neuerer Zeit hat dann WELLMANN [2]) in Versuchen an Kaninchen gezeigt, dass die im Hunger vermehrte Ausscheidung von Phosphor, Kalzium und Magnesium den Verlusten der Knochen an diesen Bestandteilen annähernd entspricht. Knochen im Hunger.

Von Interesse ist auch die Frage nach der Beteiligung der verschiedenen Organe an dem Gewichtsverluste des Körpers während des Hungerns. Um diese Frage zu beleuchten, werden hier die Resultate der von CHOSSAT [3]) an Tauben und von VOIT [3]) an einem Kater ausgeführten Untersuchungen über den Gewichtsverlust der verschiedenen Organe mitgeteilt. Die Zahlen geben den Gewichtsverlust in Prozenten von dem ursprünglichen Organgewichte an. Gewichtsverluste der Organe und Gewebe.

	Tauben (CHOSSAT)		Kater (VOIT)	
Fett	93	p. c.	97	p. c.
Milz	71	„	67	„
Pankreas	64	„	17	„
Leber	52	„	54	„
Herz	45	„	3	„
Gedärme	42	„	18	„
Muskeln	42	„	31	„
Hoden	—	„	40	„
Haut	33	„	21	„
Nieren	32	„	26	„
Lungen	22	„	18	„
Knochen	17	„	14	„
Nervensystem	2	„	3	„

Die Gesamtmenge des Blutes wie auch die Menge seiner festen Bestandteile nimmt, wie PANUM und andere [4]) gezeigt haben, in demselben Verhältnisse wie das Körpergewicht ab. Hinsichtlich des Verlustes der verschiedenen Organe an Wasser sind die Angaben etwas streitig; nach LUKJANOW [5]) scheinen jedoch in dieser Hinsicht die verschiedenen Organe sich etwas verschieden zu verhalten.

Die oben mitgeteilten Zahlen können nicht als Mass des Stoffwechsels der verschiedenen Organe im Hungerzustande dienen. Wenn also beispielsweise das Nervensystem, den anderen Organen gegenüber, nur eine geringe Gewichtsabnahme zeigt, so darf dies nicht so gedeutet werden, als würde der Stoffwechsel in diesem Organsysteme am wenigsten lebhaft sein. Das Verhalten kann ein ganz anderes sein; das eine Organ kann nämlich während des Hungerns seine Nahrung von dem anderen beziehen und auf Kosten desselben leben. Der Gewichtsverlust der Organe beim Hungern kann also keine sicheren Aufschlüsse Stoffwechsel der verschiedenen Organe.

[1]) BÖHTLINGK l. c.; KATSUYAMA, Zeitschr. f. physiol. Chem. **26**.

[2]) MUNK, Berlin. klin. Wochenschr. 1887; WELLMANN, PFLÜGERs Arch. **121**.

[3]) Zit. nach VOIT in HERMANNs Handb. **6**, Tl. 1. S. 96 u. 97.

[4]) PANUM, VIRCHOWs Arch. **29**; LONDON, Arch. des scienc. biol. de St. Pétersbourg **4**.

[5]) Zeitschr. f. physiol. Chem. **13**.

über die Lebhaftigkeit des Stoffwechsels in jedem einzelnen Organe geben. Der Hungertod ist auch nicht die Folge eines Absterbens sämtlicher Körperorgane, sondern er rührt eher von Ernährungsstörungen in einigen wenigen lebenswichtigen Organen her (E. Voit)[1]).

Bei Berechnung oder Bestimmung des Gewichtsverlustes der Organe im Hungern kommt auch der ursprüngliche Fettgehalt derselben in Betracht. Unter Berücksichtigung des, in besonderer Weise zu bestimmenden oder berechnenden Fettgehaltes der Organe zu Beginn der Hungerperiode und am Ende derselben fand E. Voit[2]) folgende Gewichtsverluste der fettfrei gedachten Organe beim Hungern, nämlich Muskeln 41, Eingeweide 42, Haut 28 und Skelett 5 p. c.

Gewichtsverlust fettfreier Organe.

Der Eiweisszersetzung entsprechend sinkt die Menge des Harnstickstoffes im Hunger, aber in verschiedenem Grade bei verschiedenen Individuen. Der niedrigste, bisher am Menschen beobachtete Wert, 2,82 g pro Tag, haben E. und O. Freund an dem Hungerkünstler Succi am 21. Hungertage beobachtet. Auf kg Körpergewicht berechnet, zeigt der Harnstickstoff, wie zu erwarten war, recht erhebliche Abweichungen bei verschiedenen Personen; bei Cetti und Succi war er in den 5—10 Hungertagen 0,150—0,200 g. Die Verteilung des Stickstoffes im Harne ist auch im Hunger eine andere als unter normalen Verhältnissen. Der relative Gehalt an Harnstoff nimmt, wie namentlich E. und O. Freund, Brugsch und Cathcart[3]) fanden, ab, so dass er, statt wie unter normalen Verhältnissen etwa 85 p. c. des Gesamtstickstoffes zu betragen, sogar auf 54 p. c. sinken kann (Brugsch). Gleichzeitig nimmt aber infolge der reichlichen Bildung von Azetonkörpern (Hungerazidose) der Gehalt an Ammoniak bedeutend zu (Brugsch, Cathcart). Eine relative Vermehrung des neutralen Schwefels im Harne findet ebenfalls statt (Benedict[4]), Cathcart).

Harnstickstoff im Hunger.

Von dem eigentlichen Hungerstoffwechsel hat man zu unterscheiden den Stoffwechsel im nüchternen Zustande, den Grundumsatz (Magnus-Levy) oder den Erhaltungswert (Loewy)[5]). Hierunter versteht man den Stoffwechsel bei gleichförmiger, mittlerer Temperatur, absoluter körperlicher Ruhe und Untätigkeit des Darmkanales. Als Mass desselben bestimmt man die Grösse des Gaswechsels bei vorsätzlicher, möglichst vollständiger Muskelruhe an liegenden oder an schlafenden Personen, morgens und mindestens 12 Stunden nach einer letzten, an Kohlehydraten nicht reichen Mahlzeit. Dieser Grundumsatz ist das Mass desjenigen Energieaufwandes, welcher zur Leistung aller in der Ruhe fortdauernden, zur Erhaltung des Lebens nötigen Funktionen erforderlich ist; und jede Arbeit über diese Mindesttätigkeit wird von Magnus-Levy als

Grundumsatz und Leistungszuwachs.

[1]) Zeitschr. f. Biol. **41**.

[2]) Ebenda **46**.

[3]) O. u. E. Freund, Wien. klin. Rundschau 1901 Nr. 5 u. 6; Th. Brugsch, Zeitschr. f. exp. Path. u. Therap. **1** u. **3**; Cathcart, Bioch. Zeitschr. **6**.

[4]) Zeitschr. f. klin. Med. **36**; Cathcart l. c.

[5]) Magnus-Levy in v. Noordens Handb. und Loewy in Oppenheimers Handb. d. Bioch. Bd. **4**.

Leistungszuwachs bezeichnet. Der Grundumsatz ist bei demselben Individuum annähernd konstant und dient als Ausgangspunkt beim Studium der Einwirkung verschiedener Einflüsse, wie Arbeit, Nahrungsaufnahme, krankhafte Zustände usw. auf den Stoffwechsel. Die Grösse des Grundumsatzes, wie sie durch Messung des Gaswechsels namentlich nach dem ZUNTZ-GEPPERTschen Verfahren[1]) und von JOHANSSON[2]) und Mitarbeitern festgestellt wurde, beträgt für Männer von 60—70 kg Körpergewicht ungefähr 220—250 ccm Sauerstoff und 160—200 ccm Kohlensäure in der Minute = 20—24 g Kohlensäure in 1 Stunde. JOHANSSON fand bei vorsätzlicher vollständiger Muskelruhe pro 1 Stunde 20,7 g, bei gewöhnlicher oder Bettruhe 24,8 g Kohlensäure. Den Tagesumsatz kann man nach MAGNUS-LEVY für den Grundumsatz zu 1625 Kal. oder mit Einberechnung der Steigerung durch Nahrungsaufnahme zu 1800 Kal. berechnen. Grundumsatz.

Die Nahrung kann quantitativ unzureichend sein, und der höchste Grad hiervon ist die absolute Inanition oder Karenz. Die Nahrung kann jedoch auch qualitativ unzureichend oder, wie man auch sagt, unvollständig sein. Dies findet statt, wenn irgend einer der notwendigen Nährstoffe in der Nahrung fehlt, während die übrigen in sonst genügender oder vielleicht sogar überschüssiger Menge darin vorkommen. Unzureichende und unvollständige Nahrung.

Mangel an Wasser in der Nahrung. Die Menge des Wassers im Organismus ist am grössten während des Fötallebens und nimmt dann mit zunehmendem Alter ab. Sie ist selbstverständlich auch in verschiedenen Organen wesentlich verschieden. Das wasserärmste Gewebe des Körpers ist der Zahnschmelz, welcher fast wasserfrei (2 p. m. Wasser) ist. Arm an Wasser sind ferner: das Zahnbein mit gegen 100 p. m. und das Fettgewebe mit 60—120 p. m. Wasser. Reicher an Wasser sind die Knochen mit 140—440 und das Knorpelgewebe mit 540—740 p. m. Noch wasserreicher sind Muskeln, Blut und Drüsen mit 730 bis mehr als 800 p. m. In den tierischen Säften ist der Wassergehalt (vergl. die vorigen Kapitel) noch grösser und der erwachsene Körper als Ganzes enthält rund 630 p. m. Wasser[3]). Aus der schon in dem vorigen (Kap. I) betonten, ausserordentlich grossen Bedeutung des Wassers für die Lebensvorgänge folgt darum auch ohne weiteres, dass der Organismus, wenn der Wasserverlust nicht durch Zufuhr von Wasser ersetzt wird, früher oder später zugrunde gehen muss. Der Tod kann bei Wasserentziehung sogar früher als bei vollständiger Inanition auftreten (LANDAUER, NOTHWANG). Menge des Wassers in den Geweben.

Entziehung des Wassers während einiger Zeit übt, wie LANDAUER und namentlich W. STRAUB gezeigt haben, einen beschleunigenden Einfluss auf die Eiweisszersetzung aus. Dieser gesteigerte Stoffumsatz hat nach LANDAUER den

[1]) Die Literatur findet man in den zitierten Arbeiten von MAGNUS-LEVY und LOEWY.

[2]) Skand. Arch. f. Physiol. **7**, **8**, **21** und Nord. Med. Arch. Festb. 1897; vergl. auch bei MAGNUS-LEVY.

[3]) Vergl. VOIT in HERMANNS Handb. **6**, Tl. 1, S. 345.

Wasser-entziehung.

Zweck, einen Teil des entzogenen Wassers durch das (infolge des gesteigerten Stoffwechsels) in erhöhtem Masse produzierte Wasser zu ersetzen. Kurzdauernde Wasserentziehung soll dagegen nach SPIEGLER[1]), besonders beim Menschen, den Eiweissumsatz durch verminderte Eiweissresorption etwas herabsetzen können.

Mangel an Mineralstoffen in der Nahrung. In den vorigen Kapiteln ist bei mehreren Gelegenheiten die Aufmerksamkeit auf die Bedeutung der Mineralstoffe gelenkt worden, und es wurde dort auch des Vorkommens von bestimmten Mineralstoffen in bestimmten Mengen in den verschiedenen Organen Erwähnung getan. Der Gehalt an Mineralstoffen in den Geweben und Flüssigkeiten ist jedoch im allgemeinen nicht gross. Mit Ausnahme von dem Skelett, welches als Mittel gegen 220 p. m. Mineralstoffe enthält (VOLKMANN)[2]), sind nämlich die tierischen Flüssigkeiten oder Gewebe arm an anorganischen Bestandteilen und ihr Gehalt an solchen beträgt im allgemeinen nur etwa 10 p. m. Von der Gesamtmenge der Mineralstoffe im Organismus kommt der allergrösste Teil, 830 p. m., auf das Skelett und demnächst die grösste Menge, etwa 100 p. m., auf die Muskeln (VOLKMANN).

Mengen der Mineral-stoffe.

Die Mineralstoffe scheinen zum Teil in den Säften gelöst und zum Teil an die organische Substanz gebunden zu sein, womit natürlich über die Art dieser Bindung, ob sie in stöchiometrischen Verhältnissen geschieht oder nur eine Adsorption ist, nichts Bestimmtes ausgesagt sein soll. In Übereinstimmung mit dieser Annahme einer Bindung steht auch das Verhalten, dass der Organismus bei Salzmangel der Nahrung hartnäckig einen Teil der Mineralstoffe zurückhält, auch solche, welche wie die Chloride dem Anscheine nach grösstenteils einfach gelöst sind. Bei der Verbrennung der organischen Substanz werden die an die letztere gebundenen Mineralstoffe frei und können eliminiert werden. Man hat jedoch auch angenommen, dass sie zum Teil von salzarmen oder fast salzfreien, aus dem Darmkanale resorbierten organischen Nahrungsstoffen in Beschlag genommen und dadurch zurückgehalten werden können (VOIT, FORSTER)[3]).

Verhalten der Mineral-stoffe.

Wenn diese Annahmen richtig sind, so lässt es sich denken, dass eine stetige Zufuhr von Mineralstoffen mit der Nahrung zwar notwendig ist, dass aber die Menge anorganischer Stoffe, welche zugeführt werden muss, nur eine sehr geringfügige zu sein braucht. Wie es hiermit sich verhält, ist besonders für den Menschen noch nicht genügend erforscht worden; im allgemeinen betrachtet man aber den Bedarf des Menschen an Mineralstoffen als sehr gering. Sicher dürfte es jedenfalls sein, dass der gesunde Mensch gewöhnlich mit der

Der Bedarf an Mineral-stoffen.

---

[1]) LANDAUER, MALYS Jahresb. **24**; NOTHWANG, Arch. f. Hyg. 1892; STRAUB, Zeitschr. f. Biol. **37** u. **38**; SPIEGLER ebenda **41**.

[2]) Vergl. HERMANNS Handb. **6**, Tl. 1, S. 353.

[3]) FORSTER, Zeitschr. f. Biol. **9**; vergl. auch VOIT in HERMANNS Handb., S. 354. Bezüglich des Vorkommens, der Bedeutung und des Verhaltens der verschiedenen Mineralstoffe im Tierkörper vergl. man die Arbeit von ALBU und NEUBERG: Physiologie und Pathologie des Mineralstoffwechsels, Berlin 1906.

Nahrung reichlich seinen Bedarf an Mineralstoffen und sogar einen Überschuss an solchen aufnimmt.

Über die Wirkung einer ungenügenden Zufuhr von Mineralstoffen mit der Nahrung sind von mehreren Forschern, in mehr eingehender Weise zuerst von Forster, Untersuchungen an Tieren ausgeführt worden. Bei Versuchen an Hunden und Tauben mit einer an Mineralstoffen möglichst armen Nahrung beobachtete Forster sehr bedenkliche Störungen der Funktionen der Organe, besonders der Muskeln und des Nervensystemes, und er sah dabei den Tod nach einiger Zeit, sogar noch früher als bei vollständigem Hungern, eintreten. In einem Selbstversuche mit weniger als 0,1 gm Salzen pro Tag beobachtete Taylor[1]) ebenfalls hauptsächlich Störungen von seiten des Muskelsystemes.

Mangel an Mineralstoffen.

Gegen die obengenannten Beobachtungen Forsters hat Bunge die Einwendung gemacht, dass das frühe Eintreten des Todes in diesen Fällen nicht durch den Mangel an Mineralstoffen im allgemeinen hervorgerufen wurde, sondern vielmehr durch den Mangel an denjenigen Basen, die zur Neutralisation der bei der Verbrennung des Eiweisses im Organismus entstandenen Schwefelsäure erforderlich sind und welche also den Geweben entnommen werden mussten. Dieser Ansicht gemäss fanden auch Bunge und Lunin[2]) bei Versuchen an Mäusen, dass Tiere, welche eine im übrigen fast aschefreie Nahrung mit Zusatz von Natriumkarbonat erhielten, doppelt so lange am Leben erhalten werden konnten wie Tiere, welche dieselbe Nahrung ohne Zusatz von Natriumkarbonat erhalten hatten. Besondere Experimente zeigten ferner, dass das Karbonat nicht durch eine äquivalente Menge Kochsalz ersetzt werden konnte und dass jenes allem Anscheine nach durch Neutralisation der im Körper gebildeten Säuren gewirkt hatte. Zusatz von Alkalikarbonat zu dem sonst fast salzfreien Futter konnte jedoch zwar den Eintritt des Todes verzögern, ihn aber nicht verhindern, und selbst bei Gegenwart von der erforderlichen Menge Basen trat also der Tod bei Mangel an Mineralstoffen in der Nahrung ein.

Wirkung des Mangels an Mineralstoffen in der Nahrung.

Bei ungenügender Zufuhr von Chloriden mit der Nahrung nimmt die Chlorausscheidung durch den Harn stetig ab und zuletzt kann sie fast ganz aufhören, während die Gewebe noch hartnäckig die Chloride zurückhalten. Wie bei solchem Chloridhunger unter anderen Funktionen namentlich die Absonderung von Magensaft Not leidet, ist oben (Kap. 9) erwähnt worden. Bei relativem Mangel an Natrium, dem Kalium gegenüber, namentlich bei einem Überschuss von Kaliumverbindungen in anderer Form als KCl in der Nahrung, setzen sich diese Kaliumverbindungen innerhalb des Organismus mit NaCl derart um, dass neue Kalium- und Natriumverbindungen entstehen, welche mit dem Harne ausgeschieden werden. Der Organismus kann also ärmer an NaCl werden, welches infolge hiervon in vermehrter Menge von aussen aufgenommen werden muss (Bunge). Diese Verhältnisse finden regelmässig bei Pflanzen-

Chloralkalien.

[1]) University of Californ. Public. Part. 1.

[2]) Bunge, Lehrb. d. physiol. Chem., 4. Aufl., S. 97; Lunin, Zeitschr. f. physiol. Chem. 5.

fressern und beim Menschen bei kalireicher Pflanzennahrung statt. Für den Menschen und besonders für die ärmeren Volksklassen, welche hauptsächlich von Kartoffeln und anderen kalireichen Nahrungsmitteln leben, wird das Kochsalz also unter diesen Verhältnissen nicht ein Genussmittel allein sondern ein notwendiger Zusatz zu der Nahrung (Bunge)[1]). Über das Verhalten der Chloride, namentlich des Chlornatriums, im Tierkörper wie über die Ausscheidung, bezw. Retention des letzteren Salzes in Krankheiten liegt eine Fülle von Untersuchungen vor, bezüglich deren auf das oben zitierte Werk von Albu und Neuberg über Mineralstoffwechsel hingewiesen wird.

Chloralkalien.

Mangel an Alkalikarbonaten oder Basen in der Nahrung. Die chemischen Vorgänge im Organismus sind an die Gegenwart von Geweben und Gewebssäften von bestimmter Reaktion gebunden, und diese Reaktion, welche regelmässig gegen Lackmus alkalisch, gegen Phenolphtalein neutral ist, wird hauptsächlich durch Alkalikarbonate und Kohlensäure und zu einem kleinen Teil auch von Alkaliphosphaten bedingt. Die Alkalikarbonate sind überdies von grosser Bedeutung nicht nur als Lösungsmittel gewisser Eiweissstoffe und als Bestandteile gewisser Sekrete, wie des Pankreas- und des Darmsaftes, sondern auch als Transportmittel der Kohlensäure im Blute. Es ist also leicht verständlich, dass ein Herabsinken der Menge der Alkalikarbonate unter eine gewisse Grenze für das Leben gefahrdrohend werden muss. Ein solches Herabsinken geschieht nicht nur bei Mangel an Basen in der Nahrung, wobei die relativ zu grosse Säureproduktion bei der Verbrennung des Eiweisses das Eintreten der verschiedenen Störungen und des Todes bedingen kann, sondern es tritt auch ein, wenn man einem Tiere während einiger Zeit verdünnte Mineralsäuren gibt. Die Bedeutung des Ammoniaks als Neutralisationsmittel der gebildeten oder eingeführten Säure, wie auch die ungleiche Widerstandsfähigkeit des Menschen und einiger Tiere gegen diese Säurewirkung sind schon in dem Vorigen (Kap. 15) besprochen worden.

Bedeutung und Verhalten der Alkalikarbonate.

Mangel an Phosphaten und Erden. Abgesehen von der Bedeutung, welche die alkalischen Erden als Karbonate und vor allem als Phosphate für die physikalische Beschaffenheit gewisser Gewebe, wie des Knochen- und Zahngewebes haben, ist über ihre physiologische Bedeutung nur wenig Sicheres bekannt. Die Notwendigkeit des Kalziums für einige enzymatische Prozesse und ebenso die grosse Bedeutung der Kalziumionen für die Funktionen der Muskeln und für das Zellenleben überhaupt geben jedoch wenigstens eine Andeutung von der grossen Bedeutung der alkalischen Erden für den tierischen Organismus. Über den Bedarf der Erwachsenen an diesen Erden wissen wir ebenfalls nur wenig, und es lassen sich allgemeingültige Zahlen hierfür nicht anführen. Dasselbe gilt von dem Bedarfe an Phosphaten oder Phosphorsäure, deren grosse Bedeutung nicht nur für den Aufbau der Knochen, sondern auch für die Funktionen der Muskeln, des Nervensystemes, der Drüsen, der Geschlechtsorgane usw.

Mangel an Phosphaten und Erden.

[1]) Zeitschr. f. Biol. 9.

ausser Zweifel steht. Über die Grösse dieses Bedarfes ist es um so schwieriger etwas Bestimmtes auszusagen, als der Körper ein starkes Bestreben zeigt, bei gesteigerter Phosphorzufuhr diesen Stoff weit über den Bedarf zurückzuhalten. Der Bedarf an Phosphaten, welcher nach Ehrström[1]) für den Erwachsenen als Minimum 1 bis 2 g Phosphor entspricht, ist übrigens relativ kleiner bei erwachsenen als bei jungen, wachsenden Tieren. Bei den letzteren knüpft sich auch ein besonderes Interesse an die Frage von der Wirkung einer ungenügenden Zufuhr von Erdphosphaten und alkalischen Erden auf das Knochengewebe an. Bezüglich dieser Frage wird auf das Kapitel 10 und auf die Arbeit von Albu-Neuberg hingewiesen. Bedarf an Phosphaten

Eine andere, wichtige Frage ist die, wie weit die Phosphate bei dem Aufbau organischer phosphorhaltiger Körperbestandteile beteiligt, bezw. für denselben notwendig sind. Die über diese Frage von Röhmann und seinen Schülern[2]) u. a. mit phosphorhaltigen (Kasein, Vitellin) oder phosphorfreien Eiweissstoffen (Edestin) und Phosphaten ausgeführten Versuche sprechen dafür, dass bei Zufuhr von Kasein und Vitellin ein Stickstoff- und Phosphoransatz stattfinden kann, während dies bei Zufuhr von phosphorfreiem Eiweiss und Phosphaten nicht der Fall zu sein scheint. Der Körper würde also kaum die Fähigkeit besitzen, die für das Zelleben nötigen phosphorhaltigen Zellbestandteile aus phosphorfreiem Eiweiss und Phosphaten aufzubauen, wogegen nach den Beobachtungen mehrerer Forscher das Lezithin einem solchen Zwecke dienen sollte. Die seit Mieschers Untersuchungen bekannte Entwickelung der an Nukleinsubstanzen und Phosphatiden sehr reichen Geschlechtsorgane des Lachses auf Kosten der an organisch gebundenem Phosphor verhältnismässig armen Muskulatur sprechen jedoch zugunsten einer Synthese von phosphorhaltiger organischer Substanz auf Kosten der Phosphate. Für eine solche sprechen auch neuere Untersuchungen von Hart, Mac Callum und Fuller[3]), welche fanden, dass Schweine bei einer phosphorarmen Nahrung ebenso gut mit anorganischen Phosphaten wie mit organischen Phosphorverbindungen sich entwickelten. Auch andere (wie v. Wendt[4]) nehmen eine Synthese phosphorhaltiger Proteinsubstanzen mit Hilfe von anorganischen Phosphaten an. Phosphate und Zellaufbau.

Mangel an Eisen. Als integrierender Bestandteil des für die Sauerstoffzufuhr unentbehrlichen Hämoglobins muss das Eisen auch ein unentbehrlicher Bestandteil der Nahrung sein. Das Eisen ist aber auch ein nie fehlender Bestandteil der Nukleine und Nukleoproteide, und hierin liegt noch ein weiterer Grund für die Notwendigkeit einer Eisenzufuhr. Auch für die Wirkung einiger Enzyme, der Oxydasen, hat man dem Eisen eine grosse Bedeutung zuerkannt. Bei Eisenhunger wird Eisen fortwährend, wenn auch in etwas verminderter Eisen.

[1]) Skand. Arch. f. Physiol. **14**.

[2]) Vergl. Marcuse, Pflügers Arch. **67** und im übrigen Fussnote 1, S. 826.

[3]) E. B. Hart, E. V. Mac Callum u. J. G. Fuller, Amer. Journ. of Physiol. **23**.

[4]) Skand. Arch. f. Physiol. **17**.

Eisen in der Nahrung.

Menge, ausgeschieden, und bei unzureichender Zufuhr von Eisen mit der Nahrung nimmt die Hämoglobinbildung ab. Umgekehrt wird die Hämoglobinbildung durch Zufuhr nicht nur von organisch gebundenem Eisen sondern, nach einer allgemein geltenden Ansicht, auch durch Zufuhr von anorganischen Eisenpräparaten begünstigt. Die hierüber bestehenden divergierenden Angaben sind schon in einem vorigen Kapitel (über das Blut) besprochen worden.

Bei Abwesenheit von Proteinstoffen in der Nahrung muss der Organismus von seinen eigenen Proteinsubstanzen zehren und bei einer solchen Ernährung muss er deshalb auch früher oder später zugrunde gehen. Durch die einseitige Zufuhr von Fett und Kohlehydraten wird jedoch in diesem Falle der Eiweissverbrauch sehr bedeutend herabgesetzt. Nach einer von C. Voit herrührenden, in neuerer Zeit auch von E. Voit und Korkunoff[1]) verteidigten Lehre würde hierbei der Eiweissumsatz nie bis zu einem so kleinen Werte wie beim Hungern herabgehen. Nach mehreren Autoren, wie Hirschfeld, Kumagawa, Klemperer, Sivén, Landergren soll dagegen bei einseitig fett- und kohlehydratreicher Kost der Eiweissumsatz kleiner als beim vollständigen Hungern werden können. So hat Landergren an einem erwachsenen gesunden Manne bei Stickstoffhunger aber reichlicher Kraftzufuhr (ca. 40 Kal. pro 1 kg als Kohlehydrate und Fett) am vierten Hungertage eine Ausscheidung von nicht mehr als gegen 4 g Stickstoff beobachtet. Am siebenten Stickstoffhungertage bei ausschliesslicher Zufuhr von Kohlehydraten ging die Stickstoffausscheidung auf 3,34 g herab, was pro 1 kg Körpergewicht 0,047 g N, entsprechend 0,29 g Eiweiss, betrug. Auch die neuesten Untersuchungen von Michaud[2]) an Hunden zeigen, dass man bei Eiweisshunger, also bei ausschliesslicher Fütterung mit Fett und Kohlehydrat, niedrigere Werte für die Stickstoffausscheidung als beim vollständigen Hungern erhalten kann.

Abwesenheit von Proteinsubstanzen in der Nahrung.

Bei Abwesenheit von Fetten und Kohlehydraten in der Nahrung verhalten sich Pflanzen- und Fleischfresser etwas verschieden. Ob ein Fleischfresser mit einer ganz fett- und kohlehydratfreien Nahrung dauernd am Leben erhalten werden könne, ist nicht bekannt[3]), wogegen es sicher dargetan ist, dass er bei ausschliesslicher Fütterung mit einem möglichst fettarmen Fleisch lange Zeit bei voller Leistungsfähigkeit am Leben erhalten werden kann (Pflüger)[4]). Dagegen scheint weder der Mensch noch der Pflanzenfresser längere Zeit von einer solchen Nahrung leben zu können. Einerseits fehlt ihnen nämlich die Fähigkeit, die erforderlichen grossen Fleischmassen zu verdauen und zu resorbieren, und andererseits tritt bei ihnen bald Widerwillen gegen die übergrossen Mengen Fleisch oder Eiweiss ein.

Abwesenheit von Fett und Kohlehydraten in der Nahrung.

---

[1]) Zeitschr. f. Biol. **32**.

[2]) Hirschfeld, Virchows Arch. **114**; Kumagawa ebenda **116**; Klemperer, Zeitschr. f. klin. Med. **16**; Sivén, Skand. Arch. f. Physiol. **10** u. **11**; Landergren l. c., Fussnote 1, S. 837 und Malys Jahresb. **32**; L. Michaud, Zeitschr. f. physiol. Chem. **59**.

[3]) Vergl. Horbaczewski, Malys Jahresb. **31**, S. 715.

[4]) Pflügers Arch. **50**.

Eine Frage von grossem Interesse ist die, ob es möglich ist, Tiere mit einem Gemenge von einfachen organischen und anorganischen Nährstoffen dauernd am Leben zu erhalten. In den oben zitierten Versuchen von Bunge und Lunin gelang dies nicht. Späteren Forschern, wie Hall und Steinitz, Falta und Noeggerath, P. Knapp, L. Jacob gelang dies ebenso wenig, wenn sie auch zum Teil bessere Resultate erhielten. Erst Röhmann[1]) ist zu viel besseren Resultaten gelangt und er hat gezeigt, dass die Wahl der Eiweissstoffe von Wichtigkeit ist. „Gibt man Mäusen ein Futtergemisch aus 7,2 Teilen Vitellin, 14 Teilen Kasein, 4 Hühnereiweiss, 27 Margarine, 120 Weizenstärke, 60 Kartoffelstärke, 10 Traubenzucker, 4 Salze (Gemisch von 10 phosphors. Kalk, 40 saurem phosphors. Kalium, 20 Natriumchlorid, 15 Natriumzitrat, 8 Magnesiumzitrat, 8 Kalziumlaktat), so lassen sich“ (nach Röhmann)[2]) „nicht nur alle Mäuse dauernd am Leben erhalten, es gelingt auch, junge Mäuse von der Geburt an bei künstlicher Ernährung zuerst der Mutter, dann der kleinen Tiere selbst, aufzuziehen. Sie werden geschlechtsreif und werfen lebensfähige Junge, die selbst wieder geschlechtsreif werden. Die Jungen, die diese Tiere warfen, liessen sich bisher nicht aufziehen.“ Enthielt das Futter nur einen der erwähnten Eiweissstoffe, so nahmen auch die ausgewachsenen Mäuse bald an Gewicht ab und gingen nach einiger Zeit zugrunde. Ersetzte man Kasein durch Hühnereiweiss oder Hühnereiweiss durch Kasein, so blieben alle Mäuse dauernd auf ihrem Körpergewicht. Junge Mäuse wurden aber merkwürdigerweise in ihrer Entwicklung gehemmt. Sie blieben eine Zeitlang auf demselben Körpergewicht stehen und gingen dann zugrunde.

Fütterung mit Gemengen von Nährstoffen.

Die Versuche beweisen also, dass die verschiedenen Eiweissstoffe eine verschiedene Bedeutung für die Ernährung und besonders für die Entwickelung jugendlicher Wesen besitzen.

III. Der Stoffwechsel bei verschiedener Nahrung.

Für den Fleischfresser kann, wie oben erwähnt, ein möglichst fettarmes Fleisch eine vollständige und völlig hinreichende Nahrung sein. Da das Eiweiss ausserdem durch seinen Stickstoffgehalt eine ganz besondere Stellung unter den organischen Nahrungsstoffen einnimmt, dürfte es am passendsten sein, hier zuerst den Stoffwechsel bei ausschliesslicher Fleischfütterung zu besprechen.

Der Stoffwechsel bei eiweissreicher Nahrung, d. h. bei ausschliesslicher Fütterung mit möglichst fettarmem Fleisch.

Eiweissreiche Nahrung.

Mit steigender Eiweisszufuhr werden der Eiweisszerfall und die Stickstoffausscheidung gesteigert, und zwar der Eiweisszufuhr ziemlich proportional.

[1]) Hall, Arch. f. (Anat. u.) Physiol. 1896; Steinitz, Über Versuche mit künstlicher Ernährung, Inaug.-Diss., Breslau 1900; Falta u. Noeggerath, Hofmeisters Beiträge **7**; Knapp, Zeitschr. f. exp. Path. u. Therap. **5**; Jacob, Zeitschr. f. Biol. **48**; Röhmann, klin. therap. Wochenschr. Nr. **40**, 1902 und Allg. med. Zentral.-Zeitg. 1908, Nr. 9.

[2]) Allg. med. Zentral-Zeitg. 1908, Nr. 9.

Hat man einem Fleischfresser täglich als Nahrung eine bestimmte Menge Fleisch gegeben und vermehrt man nun plötzlich die Fleischration, so hat dies in erster Linie einen gesteigerten Eiweisszerfall, resp. eine vermehrte Stickstoffausscheidung zur Folge. Füttert man ihn nun einige Zeit mit derselben täglichen grösseren Fleischmenge, so findet man, dass ein Teil von dem Stickstoffe des verfütterten Eiweisses zwar im Körper verbleibt, dass aber dieser Teil fast von Tag zu Tag abnimmt, während die Stickstoffausscheidung eine entsprechende tägliche Steigerung erfährt. Auf diese Weise bringt man es zuletzt dahin, dass Stickstoffgleichgewicht eintritt, dass also die Gesamtmenge des ausgeschiedenen Stickstoffes der Stickstoffmenge des resorbierten Eiweisses oder Fleisches gleich ist. Wenn man umgekehrt einem, in Stickstoffgleichgewicht befindlichen, mit grösseren Fleischmengen gefütterten Tiere plötzlich eine kleinere Fleischmenge pro Tag gibt, so muss das Tier eine von Tag zu Tag abnehmende Menge seines eigenen Körpereiweisses abgeben. Stickstoffausscheidung und Eiweisszerfall nehmen stetig ab, und auch hier kann das Tier in Stickstoffgleichgewicht übergehen oder diesem Zustande sich nähern. Diese Verhältnisse werden durch folgende Zahlen (von Voit)[1]) beleuchtet.

Stickstoffausscheidung.

Stickstoffausscheidung.

Fleisch der Nahrung in g pro Tag		Fleischumsatz im Körper in g pro Tag						
Vor dem Versuche	Während des Versuches	1.	2.	3.	4.	5.	6.	7.
1. 500	1500	1222.	1310.	1390.	1410.	1440.	1450.	1500.
2. 1500	1000	1153.	1086.	1088.	1080.	1027.		

Im ersten Falle (1) war der Fleischumsatz vor dem Anfange der eigentlichen Versuchsreihe, bei Verfütterung von 500 g Fleisch, 447 g und er nahm also schon am ersten Versuchstage, nach Verfütterung von 1500 g Fleisch, höchst bedeutend zu. In dem zweiten (2) dagegen, in welchem das Tier vorher mit 1500 g Fleisch in Stickstoffgleichgewicht war, nahm umgekehrt der Fleischumsatz am ersten Versuchstage, mit nur 1000 g Fleisch, bedeutend ab und am fünften Tage war Stickstoffgleichgewicht nahezu eingetreten. Während dieser Zeit gab das Tier von seiner eigenen Fleischmasse täglich Eiweiss ab. Von einer unteren Grenze an, unterhalb welcher das Tier von seinem eigenen Körpereiweiss verliert, und bis zu einem Maximum, welches von der Verdauungs- und Resorptionsfähigkeit des Darmkanales abhängig zu sein scheint, kann auch ein Fleischfresser mit den verschiedensten Eiweissmengen der Nahrung in Stickstoffgleichgewicht sich versetzen.

Stickstoffausscheidung.

Auf die Grösse des Eiweisszerfalles wirkt ausser der Grösse der Eiweisszufuhr auch der Eiweissbestand des Körpers ein. Ein durch vorausgegangene, reichliche Fleischnahrung eiweissreich gewordener Körper muss, um einen Eiweissverlust zu verhüten, mit der Nahrung mehr Eiweiss als ein eiweissarmer Körper aufnehmen.

Hinsichtlich der Geschwindigkeit, mit welcher die Eiweisszersetzung erfolgt, hat Falta[2]) gefunden, dass beim Menschen, nicht aber oder jedenfalls nicht

[1]) Hermanns Handb. **6**, Tl. 1, S. 110.

[2]) Deutsch. Arch. f. klin. Med. **86**.

in demselben Grade beim Hunde, recht grosse Unterschiede zwischen verschiedenen Eiweissstoffen bestehen. So wird nach Verfütterung von reinen Eiweissstoffen die Hauptmenge des Stickstoffes viel rascher nach Verfütterung von Kasein als von genuinem Ovalbumin ausgeschieden. Das letztere wird jedoch nach erfolgter Denaturation durch Koagulation wesentlich leichter als in nativem Zustande abgebaut, was dafür spricht, dass eine ungleiche Resistenz der verschiedenen Eiweissstoffe gegen die Verdauungssäfte hierbei eine Rolle spielt. Zu ähnlichen Resultaten sind auch HÄMÄLÄINEN und HELME[1]) gelangt. Selbst bei Verfütterung von leicht zersetzlichen Eiweisskörpern dauert es aber immer mehrere Tage, bis der gesamte, entsprechende Stickstoff wieder ausgeschieden wird, was nach FALTA wahrscheinlich von einem stufenweisen Abbau des Eiweisses herrührt. Aus der ungleichen Geschwindigkeit, mit welcher verschiedene Eiweissstoffe zersetzt werden, folgt auch, dass beim Übergang von einer eiweissarmen zu einer eiweissreicheren Nahrung die Zeit, innerhalb welcher Stickstoffgleichgewicht eintritt, auch von der Art des in der Nahrung vorwiegend enthaltenen Eiweisses abhängig ist.

Geschwindigkeit der Eiweisszersetzung.

Über den Fettumsatz bei einseitiger Eiweissnahrung sind von PETTENKOFER und VOIT Untersuchungen ausgeführt worden. Diese Untersuchungen haben gezeigt, dass mit steigenden Mengen Eiweiss in der Nahrung der tägliche Fettumsatz abnehmen kann, und die Verff. zogen, wie oben Kap. 10 ausgeführt worden, aus ihren Untersuchungen den Schluss, dass sogar eine Neubildung von Fett aus Eiweiss unter Umständen geschieht. Die, namentlich von PFLÜGER gegen diese Versuche gemachten Einwendungen, wie auch die Beweise für eine Fettbildung aus Eiweiss überhaupt, sind ebenfalls in dem fraglichen Kapitel angeführt worden.

Fettumsatz.

Nach der Lehre PFLÜGERS kann das Eiweiss nur in indirekter Weise die Fettbildung beeinflussen, nämlich dadurch, dass es statt der stickstofffreien Stoffe verbrannt wird und hierdurch Fett und fettbildende Kohlehydrate erspart. Wird so viel Eiweiss in der Nahrung zugeführt, als zur Befriedigung des gesamten Nahrungsbedürfnisses notwendig ist, so hört die Fettzersetzung auf; und wenn nebenbei auch stickstofffreie Nährstoffe aufgenommen werden, so werden diese nicht verbrannt sondern im Tierkörper aufgespeichert — das Fett als solches und die Kohlehydrate wenigstens zum allergrössten Teil als Fett.

Fettsparung durch Eiweiss.

Als „Nahrungsbedürfnis“ bezeichnet PFLÜGER hierbei die kleinste Menge magersten Fleisches, welche Stickstoffgleichgewicht erzeugt, ohne dass nebenbei Fett oder Kohlehydrate zur Zersetzung gelangen. In Ruhe und bei mittlerer Temperatur wurden für Hunde gefunden pro 1 g Fleischgewicht (nicht Körpergewicht, weil das Fett, welches oft einen bedeutenden Bruchteil des Körpergewichtes ausmachen kann, nach ihm als gleichsam tote Masse nichts verbraucht) 2,073 bis 2,099 g Stickstoff[2]) (im gefütterten Fleisch). Selbst wenn die Eiweisszufuhr dieses Nahrungsbedürfnis überschreitet, steigt noch der Eiweisszerfall, wie PFLÜGER gefunden hat, mit steigender Zufuhr bis zur Grenze des Verdauungsvermögens, welche Grenze bei einem Hunde von 30 kg ungefähr bei 2600 g Fleisch liegt. Hierbei wurde in den Versuchen PFLÜGERS nicht sämtliches in Überschuss zugeführte Eiweiss vollständig zersetzt, sondern es

Nahrungsbedürfnis und Eiweisszerfall.

[1]) l. c. Fussnote 1, S. 825.

[2]) Vergl. hierüber SCHÖNDORFF, PFLÜGERS Arch. 71.

wurde ein Teil davon im Körper zurückgehalten. Pflüger vertritt deshalb auch den Satz, „dass auch ohne Fett oder Kohlehydrat ausschliessliche Eiweisszufuhr eine Eiweissmästung nicht ausschliesse."

Eiweiss zersetzung.

Aus dem oben von der Eiweisszersetzung beim Hungern und bei einseitiger Eiweissnahrung Gesagten folgt, dass die Eiweisszersetzung im Tierkörper nie aufhört, dass ihre Grösse in erster Linie von der Grösse der Eiweisszufuhr abhängt und dass der Tierkörper die Fähigkeit hat, innerhalb weiter Grenzen die Eiweisszersetzung der Eiweisszufuhr anzupassen.

Diese und einige andere Eigentümlichkeiten der Eiweisszersetzung haben Voit zu der Ansicht geführt, dass nicht alles Eiweiss im Körper gleich leicht zersetzt werde. Voit unterscheidet das in den Gewebselementen fixierte und sozusagen organisierte Eiweiss, das Organeiweiss, von demjenigen Eiweiss, welches mit dem Säftestrome im Körper und dessen Geweben zirkuliert und von den lebenden Gewebszellen aus der sie umspülenden interstitiellen Flüssigkeit aufgenommen und zum Zerfall gebracht wird. Dieses zirkulierende Eiweiss soll ferner nach Voit leichter und schneller als das Organeiweiss zerfallen. Wenn also bei einem hungernden Tiere, welches vorher mit Fleisch gefüttert worden ist, in den ersten Hungertagen ein reichlicher, rasch abnehmender Eiweisszerfall vorkommt, während im weiteren Verlaufe der Hungerperiode der Eiweisszerfall kleiner und mehr gleichmässig ist, so soll dies daher rühren, dass in den ersten Hungertagen hauptsächlich der Vorrat an zirkulierendem Eiweiss und in den späteren hauptsächlich Organeiweiss unter die Bedingungen des Zerfalles gerät.

Organeiweiss und zirkulierendes Eiweiss.

Die Gewebselemente sollen Apparate verhältnismässig stabiler Natur sein, welche die Fähigkeit haben, Eiweiss aus der umspülenden Gewebsflüssigkeit aufzunehmen und zu verarbeiten, während von ihrem eigenen Eiweiss, dem Organeiweiss, gewöhnlich nur eine kleine Menge, nach Voit täglich etwa 1 p. c., der Zerstörung anheimfallen soll. Mit gesteigerter Eiweisszufuhr wird auch, wenigstens zu einem gewissen Grade, die Lebenstätigkeit der Zellen und ihre Fähigkeit, Nahrungseiweiss zu zersetzen, gesteigert. Wenn nach gesteigerter Eiweisszufuhr Stickstoffgleichgewicht erreicht worden ist, würde dies also bedeuten, dass die eiweisszersetzende Fähigkeit der Zellen dahin gesteigert worden, dass durch sie gerade ebenso viel Eiweiss umgesetzt als mit der Nahrung dem Körper zugeführt wird. Wird durch gleichzeitige Zufuhr von anderen, stickstofffreien Nahrungsmitteln (vergl. unten) der Eiweisszerfall herabgesetzt, so kann ein Teil des zirkulierenden Eiweisses gewissermassen Zeit finden, von den Geweben fixiert und organisiert zu werden, und die Fleischmasse des Körpers nimmt in diesem Falle zu. Während des Hungerns oder beim Mangel an Eiweiss in der Nahrung würde umgekehrt ein Teil des Organeiweisses in zirkulierendes Eiweiss übergehen und umgesetzt werden, und in diesem Falle würde also die Fleischmasse des Körpers abnehmen.

Organeiweiss und zirkulierendes Eiweiss.

Die Berechtigung dieser Anschauung Voits wird indessen von mehreren Forschern geleugnet, und sie ist namentlich von Pflüger heftig angegriffen

worden. Pflüger spricht — dabei zum Teil auf einer Untersuchung von seinem Schüler Schöndorff[1]) sich stützend — die Ansicht aus, dass die Grösse des Eiweisszerfalles nicht von der Menge des zirkulierenden Eiweisses, sondern von dem jeweiligen Ernährungszustande der Zellen abhängt, eine Ansicht, die indessen mit der Lehre Voits, wenn der Verf. dieselbe nicht missverstanden hat, wohl kaum in scharfem Widerspruche stehen dürfte. Voit[2]) hat bekanntlich schon längst den Satz ausgesprochen, dass die Bedingungen des Zerfalles der Stoffe im Körper in den Zellen sich vorfinden, und auch das zirkulierende Eiweiss wird wohl also nach Voit erst dann dem Zerfalle anheimfallen, wenn es vorher von den Zellen aus der sie umspülenden Flüssigkeit aufgenommen worden ist. Der Kernpunkt der Voitschen Lehre dürfte wohl auch der sein, dass nicht alles Eiweiss gleich leicht im Körper zerfällt. Das organisierte Eiweiss, welches von den Zellen fixiert und in den Bau derselben eingefügt worden ist, zerfällt nach Voits Ansicht weniger leicht als das von den Zellen aus der Nährflüssigkeit aufgenommene Eiweiss, welches als Material für den chemischen Aufbau des viel mehr komplizierten organisierten Eiweisses dienen soll. Dieses Nahrungseiweiss, welches mit den Säften zirkuliert, bevor es von den Zellen aufgenommen worden ist, und welches dementsprechend nach der Ansicht Voits sowohl in den Säften wie in den Zellen vorrätig vorkommen kann, hat er zirkulierendes Eiweiss oder Vorratseiweiss genannt. Es ist wahr, dass diese Namen zu Missverständnissen Veranlassung geben können, und man dürfte deshalb auch nicht zu viel Gewicht auf sie legen. Man hat auch verschiedene andere Namen vorgeschlagen; aber dies ändert nichts an der Sache, und das Wesentlichste der Voitschen Lehre dürfte wohl darin liegen, dass das Nahrungseiweiss von den Zellen leichter als das organisierte, eigentliche Protoplasmaeiweiss zerstört wird. Diese Annahme lässt sich wohl auch gegenwärtig ebenso wenig strenge widerlegen als exakt beweisen.

Organeiweiss und zirkulierendes Eiweiss.

Die Untersuchungen der letzten Jahre, namentlich die von Folin, welche zeigen, dass die Menge einiger stickstoffhaltigen Harnbestandteile, wie des Kreatinins, der Harnsäure und der, neutralen Schwefel enthaltenden Verbindungen von der Menge des aufgenommenen Nahrungseiweisses fast unabhängig ist, während die Menge des Harnstoffes von der Eiweisszufuhr bestimmt wird, sprechen unzweifelhaft zugunsten der Ansicht von Voit, dass man zwischen der Zersetzung des eigentlichen Zelleiweisses und des Nahrungseiweisses unterscheiden muss. Dies hat auch Folin Veranlassung gegeben, zwischen endogenem und exogenem Eiweissstoffwechsel zu unterscheiden. Die Erfahrungen über die Eiweissmast und das von Schreuer[3]) nachgewiesene Bestreben des Körpers, beim Übergang zu gewöhnlicher Nahrung nach der Eiweissmästung bald auf den alten Bestand vor der Überfütterung mit Eiweiss sich einzustellen, sprechen

Nahrungseiweiss und Zelleiweiss

[1]) Pflüger, in seinem Arch. **54**; Schöndorff ebenda **54**.

[2]) Vergl. Zeitschr. f. Biol. **11**.

[3]) Folin, Amer. Journ. of Physiol. **13**; Schreuer, Pflügers Arch. **110**.

auch dafür, dass das vom Körper zurückgehaltene Eiweiss nicht dem übrigen Körpereiweiss ganz gleichwertig ist.

Diese Frage steht übrigens in naher Beziehung zu einer anderen, der nämlich, ob das von aussen aufgenommene Nahrungseiweiss als solches zerfällt oder vorerst organisiert, d. h. in das spezifische Zelleneiweiss übergeführt wird. Auf diese Frage werfen die von Panum, Falck, Asher und Haas u. a.[1]) ausgeführten Untersuchungen über den zeitlichen Verlauf der Stickstoffausscheidung nach einer eiweissreichen Mahlzeit einiges Licht. Aus diesen, an Hunden ausgeführten Untersuchungen ergibt sich nämlich, dass die Stickstoffausscheidung kurze Zeit nach einer eiweissreichen Mahlzeit ansteigt und ihr Maximum in etwa der fünften oder sechsten Stunde erreicht, zu welcher Zeit etwa die Hälfte der dem verzehrten Eiweiss entsprechenden Stickstoffmenge ausgeschieden worden ist. Erinnert man sich nun ferner, dass, nach einer Beobachtung von Schmidt-Mülheim[2]) an einem Hunde, in den ersten zwei Stunden nach der Mahlzeit etwa 37 p. c. und am Ende der sechsten Stunde etwa 59 p. c. des verzehrten Eiweisses resorbiert worden sind, so ist es wohl nicht unwahrscheinlich, dass die vermehrte Stickstoffausscheidung nach der Mahlzeit durch eine Zersetzung von verdautem und resorbiertem, nicht vorher organisiertem Nahrungseiweiss bedingt ist. Wollte man annehmen, dass das zerfallende Eiweiss vorher organisiert gewesen sein müsste, so würde die nach einer eiweissreichen Mahlzeit enorm gesteigerte Stickstoffausscheidung einen in kurzer Zeit verlaufenden, so raschen und umfassenden Zerfall und Wiederaufbau der Gewebe voraussetzen, dass ein solcher kaum anzunehmen und jedenfalls nicht bewiesen ist.

Eiweissresorption und Stickstoffausscheidung.

Die tiefgehende Spaltung der Eiweissstoffe bei der Verdauung und die wiederholt beobachtete Desamidierung von Aminosäuren im Tierkörper machen es wahrscheinlich, dass die reichliche Stickstoffausscheidung nach einer eiweissreichen Nahrung grösstenteils von einem stufenweisen Abbau des Nahrungseiweisses infolge der Verdauung, wobei einige Atomkomplexe leichter als andere abgespalten werden, herrührt. Die reichliche Stickstoffausscheidung durch den Harn nach reichlicher Eiweisszufuhr könnte also vielleicht grösstenteils von solchen abgespaltenen, stickstoffhaltigen Atomkomplexen herrühren, deren Stickstoff als Ammoniak abgespaltet und von dem Körper also nicht verwertet wird. Zugunsten einer solchen Auffassung spricht auch die von Nencki und Zaleski[3]) beobachtete reichliche Ammoniakbildung in den Zellen des Verdauungsapparates nach einer eiweissreichen Nahrung.

Stickstoffausscheidung und Verdauung.

---

[1]) Panum, Nord. Med. Arkiv. **6**; Falck, vergl. Hermanns Handb. **6**, Tl. 1, S. **107**; Asher u. Haas, Bioch. Zeitschr. **12**. Nähere Angaben über die Kurve der Stickstoffausscheidung beim Menschen findet man bei Tschenloff, korresp. Blatt schweiz. Ärzte 1896; Rosemann, Pflügers Arch. **65**; Veraguth, Journ. of Physiol. **21** und Slosse, Malys Jahresb. **31**.

[2]) Arch. f. (Anat. u.) Physiol. 1879.

[3]) Arch. des scienc. biol. de St. Pétersbourg **4**; Salaskin, Zeitschr. f. physiol. Chem. **25**; Nencki u. Zaleski, Arch. f. exp. Path. u. Pharm. **37**.

Oben ist angedeutet worden, dass andere Nahrungsstoffe den Eiweisszerfall herabsetzen können, und ein solcher Nahrungsstoff ist der Leim. Der Leim und die Leimbildner scheinen im Körper nicht in Eiweiss übergehen zu können, und das letztere kann in der Nahrung nicht ganz durch Leim ersetzt werden. Füttert man z. B. einen Hund mit Leim und Fett, so verliert er an Körpereiweiss, selbst wenn die Menge des Leimes so gross ist, dass das Tier mit ebenso viel Fett und einer Fleischmenge, welche gerade ebenso viel Stickstoff wie die fragliche Menge Leim enthält, in Stickstoffgleichgewicht verharren können würde. Dagegen hat der Leim, wie zuerst Voit und Panum und Oerum [1]) gezeigt haben, einen grossen Wert als Eiweiss ersparendes Nahrungsmittel, und er kann sogar unter Umständen in noch höherem Grade als Fett und Kohlehydrate die Eiweisszersetzung herabsetzen. Dies ist aus folgendem tabellarischen Auszug aus den Versuchen Voits an einem Hunde ersichtlich. Nährwert des Leimes.

Nahrung pro Tag				Fleisch	
Fleisch	Leim	Fett	Zucker	zersetzt	am Körper
400	0	200	0	450	— 50
400	0	0	250	439	— 39
400	200	0	0	356	+ 44

Zu ähnlichen Ergebnissen ist später J. Munk [2]) durch noch mehr entscheidende Versuche gelangt. Er fand beim Hunde, dass bei gemischter Kost, die etwa 3,7 g Eiweiss pro Körperkilo enthielt, wovon knapp 3,6 g zerstört wurden, volle $^5/_6$ durch Leim ersetzt werden konnten. Derselbe Hund zersetzte am zweiten Hungertage reichlich dreimal so viel Eiweiss wie bei Leimfütterung. Munk konstatierte ebenfalls, dass der Leim eine bedeutend viel grössere eiweissersparende Wirkung als das Fett und die Kohlehydrate hat. Nährwert des Leimes.

Diese Fähigkeit des Leimes, Eiweiss zu ersparen, erklärte Voit durch die Annahme, dass der Leim statt eines Teiles des zirkulierenden Eiweisses zersetzt wird, wodurch ein Teil des letzteren organisiert werden kann.

Über die Grösse der durch Leim zu erreichenden Eiweissersparung liegen neuere Untersuchungen von Krummacher und Kirchmann vor. Die Grösse der Eiweisszersetzung während der Leimfütterung wurde hier auf die Grösse derselben im Hunger bezogen, und es ergab sich, dass von der im Hunger zersetzten Eiweissmenge 35—37,5 p. c. durch Leim erspart werden konnten. Den physiologischen Nutzeffekt des Leimes fand Krummacher gleich 3,88 Kal. für 1 g, was etwa 72,4 p. c. von dem Energieinhalte des Leimes entspricht. Sparwert des Leimes. Kaufmann, welcher in Versuchen an Hunden fand, dass $^1/_5$ des Eiweissstickstoffes glatt durch Leimstickstoff sich ersetzen liess, hat in einem Selbstversuche mit 93 p. c. Leim-N, 4 p. c. Tyrosin-, 2 p. c. Zystin- und 1 p. c. Tryptophan-N, statt des gleichen Quantums Eiweiss-N in der Vor- und Nachperiode, gefunden, dass der mit Aminosäuren versetzte Leim dem Eiweisse physiologisch nahezu gleichwertig war. Diese Wirkung der genannten Aminosäuren ist jedoch leider nicht von

[1]) Voit l. c., S. 123; Panum u. Oerum, Nord. Med. Arkiv. **11**.

[2]) Pflügers Arch. **58**.

anderen konstatiert worden. Rona und Michaelis[1]), welche ebenfalls konstatierten, dass $^1/_5$ des Eiweissstoffwechsels durch Leim ersetzt werden kann, fanden nämlich keine oder keine nennenswerte Erhöhung des Nährwertes des Leimes durch Zugabe von Tyrosin oder Tryptophan.

Nährwert des Leimes.

Der Wert des Leimes ist übrigens, wie Murlin[2]) fand, in hohem Grade abhängig von dem Eiweissbestande des Körpers, dem Kalorienwerte der Nahrung und dem Gehalte der letzteren an Kohlehydraten. Wenn bei einem 70 kg schweren Manne 51 Kal. pro kg zugeführt wurden, die verabreichte Stickstoffmenge 10 p. c. mehr betrug, als dem Hungerwerte entsprach, und wenn ferner reichlich $^2/_3$ der gesamten Kalorienzufuhr auf Kohlehydrate kamen, konnten 63 p. c. des gesamten Stickstoffes durch Gelatinestickstoff ersetzt werden.

Der Leim kann auch den Fettverbrauch ein wenig herabsetzen, wenn er auch in dieser Hinsicht lange nicht einen so hohen Wert wie die Kohlehydrate hat.

In naher Beziehung zu der Frage von dem Nährwerte des Eiweisses und des Leimes steht auch die Frage von dem Nährwerte der Albumosen (und Peptone). Die älteren Untersuchungen von Maly, Plósz und Gyergyay und Adamkiewicz hatten es wahrscheinlich gemacht, dass ein Tier mit einer Nahrung, welche kein anderes Eiweiss als Pepton (Albumosen) enthält, nicht nur in Stickstoffgleichgewicht verharren, sondern sogar seinen Eiweissbestand vermehren kann. Durch spätere, mehr exakte Versuche von Pollitzer, Zuntz und Munk hat man dann zu beweisen versucht, dass die Albumosen wenigstens in kurzdauernden Versuchsreihen den vollen Nährwert des Eiweisses haben können. Nach Pollitzer gilt dies sowohl für verschiedene Albumosen wie für echtes Pepton, was indessen mit den Erfahrungen von Ellinger nicht im Einklange ist. Nach Ellinger[3]) soll nämlich das echte Antipepton (Drüsenpepton) nicht imstande sein, das Eiweiss völlig zu ersetzen und den Verlust von Eiweiss am Tierkörper zu verhindern. Dagegen hat es nach ihm wie der Leim die Fähigkeit, das Eiweiss zu ersparen. Dieselbe Ansicht ist schon längst von Voit ausgesprochen worden. Nach ihm können die Albumosen und Peptone zwar für kürzere Zeit, nicht aber auf die Dauer, das Eiweiss ersetzen; sie können Eiweiss ersparen, nicht aber in Eiweiss übergehen. Nach den Untersuchungen von Blum sollen auch verschiedene Albumosen einen verschiedenen Nährwert haben können, indem nämlich in seinen Versuchen die Heteroalbumose des Fibrins nicht imstande war, für das Eiweiss der Nahrung einzutreten, während die Kaseinprotalbumose diese Fähigkeit hatte. Nach den Versuchen von Henriques

Nährwert der Albumosen und Peptone.

[1]) Krummacher, Zeitschr. f. Biol. **42**; Kirchmann ebenda **40**; Kaufmann, Pflügers Arch. **109**; Rona u. Michaelis, Zeitschr. f. physiol. Chem. **50**.

[2]) J. R. Murlin, Amer. Journ. of Physiol. **19**.

[3]) Maly, Pflügers Arch. **9**; Plósz u. Gyergyay ebenda **10**; Adamkiewicz, Die Natur und der Nährwert des Peptons, Berlin 1877; Pollitzer, Pflügers Arch. **37**, S. 301; Zuntz ebenda S. 313; Munk, Zentralbl. f. d. med. Wiss. 1889, S. 20 und Deutsch. med. Wochenschr. 1889; Ellinger, Zeitschr. f. Biol. **33** (Literaturangaben).

und Hansen[1]) an weissen Ratten können indessen sowohl die Hetero- wie die Dysalbumose (aus Witte-Pepton) den Körper vor Stickstoffverlust schützen und eine Stickstoffabsetzung bewirken. Wenn der Tierkörper die Fähigkeit hat, aus einfachen Bausteinen das Eiweiss wieder aufzubauen, haben diese etwas widersprechenden Angaben über den Nährwert der Albumosen nichts Auffallendes. Die Albumosen und Peptone entstehen nämlich durch Spaltungen, und es können also in ihnen vielleicht gewisse Atomkomplexe fehlen, welche für die Regeneration besonderer Eiweissstoffe notwendig sind.

Nährwert von Asparagin und Amiden.

Bezüglich der Einwirkung der Amide auf den Stoffwechsel liegen zahlreiche Untersuchungen, welche meistens das Asparagin betreffen, vor. Diese Untersuchungen haben zum Teil zu widersprechenden Resultaten geführt; sie deuten aber darauf hin, dass Fleisch- und Pflanzenfresser etwas verschieden sich verhalten, dass das Resultat von der Geschwindigkeit, mit welcher das Asparagin resorbiert wird, und ebenso von Bakterienwirkungen im Darme abhängig ist, dass aber, besonders bei Pflanzenfressern, eine eiweissersparende Wirkung des Asparagins zustande kommen kann[2]). Wenn, wie man allgemein annimmt, die Aminosäuren zum Wiederaufbau des Eiweisses dienen können, ist wohl auch nicht daran zu zweifeln, dass deren Amide auch vom Tierkörper verwertet werden können. Das Wichtigste über die Beziehungen der Aminosäuren zu dem Eiweissstoffwechsel und der Eiweisssynthese ist schon in dem Vorigen (Kap. 9) erwähnt worden.

Der Stoffwechsel bei einer aus Eiweiss mit Fett oder Kohlehydraten bestehenden Nahrung. Das Fett kann den Eiweisszerfall nicht aufheben oder verhindern; dagegen kann es ihn herabsetzen, und das Fett kann also eiweissersparend wirken. Dies wird aus den folgenden Zahlen von Voit[3]) ersichtlich. A gibt die Mittelzahlen für drei und B für sechs Tage an.

Eiweissersparende Wirkung des Fettes.

	Nahrung		Fleisch	
	Fleisch	Fett	Umgesetzt	am Körper
A	1500	0	1512	— 12
B	1500	150	1474	+ 24

Wie das Fett der Nahrung wirkt nach Voit auch das Körperfett, und die eiweissersparende Wirkung des letzteren kann derjenigen des Nahrungsfettes sich zuaddieren, so dass ein fettreicherer Körper nicht nur in Stickstoffgleichgewicht verbleiben, sondern sogar seinen Vorrat an Körpereiweiss vermehren kann bei denselben Eiweiss- und Fettmengen der Nahrung, bei welchen in einem

[1]) Blum, Zeitschr. f. physiol. Chem. **30**; Voit l. c., S. 394; Henriques u. Hansen, Zeitschr. f. physiol. Chem. **48**.

[2]) Vergl. Weiske, Zeitschr. f. Biol. **15** u. **17** und Zentralbl. f. d. med. Wiss. 1890, S. 945; Munk, Virchows Arch. **94** u. **98**; Politis, Zeitschr. f. Biol. **28**; vergl. auch Mauthner ebenda **28**; Gabriel ebenda **29** und Voit ebenda **29**, S. 125; Kellner, Malys Jahresb. **27**, Zeitschr. f. Biol. **39** und Pflügers Arch. **113**; Kellner u. Köhler, Chem. Zentralbl. **I**, 1906, Völtz, Pflügers Arch. **107**, **117**, mit Yakuwa ebenda **121**; v. Strusiewicz, Zeitschr. f. Biol **47**; F. Rosenfeld u. C. Lehmann, Pflügers Arch **112**; Lehmann ebenda **115**; M. Müller ebenda **117**; Henriques u. Hansen, Zeitschr. f. physiol. Chem. **54**.

[3]) Voit in Hermanns Handb. **6**, S. 130.

mageren Körper ein Verlust an Eiweiss stattfindet. In einem fettreichen Körper wird also durch eine bestimmte Fettmenge eine grössere Menge Eiweiss vor dem Zerfalle geschützt als in einem mageren.

Wegen der eiweissersparenden Wirkung des Fettes kann, wie aus dem Obigen ersichtlich ist, ein Tier, welches einen Zusatz von Fett zur Nahrung erhält, seinen Eiweissbestand vermehren bei Fütterung mit einer Fleischmenge, welche an sich zur Erhaltung des Stickstoffgleichgewichtes unzureichend ist.

Eiweissersparende Wirkung der Kohlehydrate.

Wie die Fette haben auch die Kohlehydrate eine eiweissersparende Wirkung. Bei Zusatz von Kohlehydraten zu der Nahrung kann der Fleischfresser nicht nur in Stickstoffgleichgewicht verharren, sondern es kann bei ihm dieselbe Fleischmenge, welche an und für sich unzureichend ist und ohne Kohlehydrate zu einem Verluste von Körpereiweiss führt, bei gleichzeitiger Aufnahme von Kohlehydraten einen Ansatz von Eiweiss erzeugen. Diese Verhältnisse sind aus der folgenden Zusammenstellung ersichtlich [1]).

Nahrung				Fleisch	
Fleisch	Fett	Zucker	Stärke	Umgesetzt	am Körper
500	250	—	—	558	— 58
500	—	300	—	466	+ 34
500	—	200	—	505	— 5
800	—	—	250	745	+ 55
800	200	—	—	773	+ 27
2000	—	—	200—300	1792	+ 208
2000	250	—	—	1883	+ 117

Eiweisssparer.

Die Ersparung von Eiweiss durch Kohlehydrate ist, wie die Zahlen zeigen, etwas grösser als die durch Fette. Nach Voit betrug jene als Mittel 9 p. c. und diese 7 p. c. des vorher ohne Zulage von stickstofffreien Stoffen gegebenen Eiweisses. Steigende Mengen Kohlehydrate in der Nahrung setzen auch nach Voit mehr regelmässig und konstant als steigende Fettmengen den Eiweissumsatz herab. Auch Atwater und Benedict [2]) fanden, dass die Kohlehydrate als Eiweisssparer dem Fette etwas überlegen sind.

Wegen dieser grösseren eiweissersparenden Wirkung der Kohlehydrate setzen die Pflanzenfresser, die im allgemeinen reichliche Mengen Kohlehydrate aufnehmen, leicht Eiweiss an (Voit).

Eiweisssparer.

Die grössere eiweissersparende Wirkung der Kohlehydrate im Verhältnis zu derjenigen der Fette kommt, wie Landergren [3]) gezeigt hat, in noch höherem Grade zur Geltung bei stickstoffarmer Nahrung oder bei Stickstoffhunger, in welchem Falle die Kohlehydrate doppelt so stark eiweissersparend wie eine isodyname Fettmenge wirken können.

Die eiweissersparende Wirkung der Kohlehydrate und der Fette ist im allgemeinen bei einseitiger Zufuhr der einen oder anderen dieser zwei Gruppen von Nährstoffen studiert worden. Man könnte deshalb fragen, ob der zwischen Fetten und Kohlehydraten bei solcher Versuchsanordnung beobachtete Unter-

[1]) Voit in Hermanns Handb. **6**, S. 143.

[2]) Vergl. Ergebn. d. Physiol. **3**.

[3]) l. c., Inaug.-Diss. u. Skand. Arch. f. Physiol. **14**.

schied auch bei gleichzeitiger Zufuhr von Kohlehydraten und Fett in wechselnden Verhältnissen zum Vorschein kommt. Es liegt hierüber eine Versuchsreihe von TALLQUIST[1]) vor. In der einen Periode war die Zufuhr 16,27 g N, 44 g Fett und 466 g Kohlehydrate, in der zweiten 16,08 g N, 140 g Fett und 250 g Kohlehydrate bei fast derselben Kalorienzufuhr 2867, resp. 2873 Kal. In beiden Fällen wurde fast vollständiges Stickstoffgleichgewicht erreicht und die Kohlehydrate ersparten nicht erheblich mehr Eiweiss als das Fett. Es ist deshalb wohl möglich, dass das Fett etwa dieselbe eiweissersparende Wirkung wie eine isodyname Menge von Kohlehydraten hat, wenn nur der Kohlehydratgehalt der Nahrung nicht unter ein bisher nicht bekanntes Minimum herabsinkt. Fette und Kohlehydrate als Eiweissparer.

Diese Verhältnisse, wie überhaupt die grössere eiweisssparende Wirkung der Kohlehydrate soll nach LANDERGREN[2]) in naher Beziehung zu der Zuckerbildung im Tierkörper stehen. Der Tierkörper bedarf immer des Zuckers, und bei Mangel an Kohlehydraten in der Nahrung wird ein Teil des Eiweisses zur Zuckerbildung verbraucht. Dieser Teil kann durch Kohlehydrate, nicht aber durch Fett, aus welchem nach LANDERGREN Kohlehydrate nicht entstehen können, erspart werden. Hierin liegt nun auch nach ihm der wahrscheinliche Grund, warum die Fette bei alleiniger Zufuhr von solchen, nicht aber bei gleichzeitiger hinreichender Zufuhr von Kohlehydraten, eine bedeutend geringere eiweisssparende Wirkung als die letzteren entfalten. Die Fette können nämlich nicht den behufs einer Zuckerbildung bei Kohlehydratmangel notwendigen Eiweisszerfall verhüten. Fette und Kohlehydrate als Eiweissparer.

Das Gesetz von dem Ansteigen des Eiweisszerfalles mit steigender Eiweisszufuhr kommt auch bei einer aus Eiweiss mit Fett und Kohlehydraten bestehenden Nahrung zur Geltung. Auch in diesem Falle ist der Körper bestrebt, seine Eiweisszersetzung der Zufuhr anzuschmiegen, und wenn der tägliche Kalorienbedarf durch die Nahrung vollständig gedeckt wird, kann der Organismus innerhalb weiter Grenzen mit verschiedenen Eiweissmengen in Stickstoffgleichgewicht sich setzen.

Die oberste Grenze der möglichen Eiweisszersetzung pro kg und Tag ist nur für den Fleischfresser ermittelt worden. Für den Menschen ist sie noch unbekannt, und ihre Bestimmung ist auch in praktischer Hinsicht von untergeordneter Bedeutung. Um so wichtiger ist es dagegen, die untere Grenze kennen zu lernen, und hierüber liegen mehrere, schon etwas ältere Untersuchungsreihen sowohl an Menschen wie an Hunden vor (HIRSCHFELD, KUMAGAWA, KLEMPERER, MUNK, ROSENHEIM[3]) u. a.). Aus diesen Untersuchungen ergab sich, dass die untere Grenze des Eiweissbedürfnisses beim Menschen für einen Zeitraum von einer Woche oder darunter bei mittlerem Körpergewicht bei Grenzen des Eiweissbedarfes.

[1]) Finska Läkaresällskapets handl. 1901; vergl. auch Arch. f. Hyg. **41**.

[2]) l. c., Inaug.-Diss. u. Skand. Arch. f. Physiol. **14**.

[3]) Vergl. Fussnote 2, S. 846; ferner MUNK, Arch. f. (Anat. u.) Physiol. 1891 u. 1896; ROSENHEIM ebenda 1891, PFLÜGERS Arch. **54**.

etwa 30—40 g Eiweiss oder bei 0,4—0,6 g, pro kg berechnet, liegt. Als untere Grenze (Schwellenwert des Eiweissbedürfnisses) bezeichnete auch v. NOORDEN[1]) 0,6 g Eiweiss (resorbiertes Eiweiss) pro kg und Tag. Die obengenannten Zahlen gelten zwar nur für kürzere Versuchsreihen; aber es liegt auch eine Beobachtungsreihe von E. VOIT und CONSTANTINIDI[2]) über die Kost eines Vegetariers vor, in der auch längere Zeit der Eiweissbestand mit etwa 0,6 g Eiweiss pro kg annähernd, aber nicht ganz vollständig, aufrecht erhalten werden konnte. CASPARI[3]) hat ebenfalls Untersuchungen an einem Vegetarier angestellt und in einer 14 Tage dauernden Versuchsreihe bei Zufuhr von im Mittel 0,1 g Stickstoff (in Eiweiss umgerechnet gleich 0,62 g) pro kg als durchschnittliches Resultat fast vollständiges Stickstoffgleichgewicht beobachtet.

Untere Grenze des Eiweissbedarfes.

Nach den unten zu besprechenden Normalzahlen VOITS für den Nahrungsbedarf des Menschen beträgt derselbe für einen mässig arbeitenden Mann von etwa 70 kg Körpergewicht bei gemischter Kost rund 40 Kalorien pro kg (Reinkalorien oder Nettokalorien). In den obigen Versuchen mit sehr eiweissarmer Nahrung war indessen der Kalorienbedarf bedeutend grösser, indem er in einigen Fällen 51 (KUMAGAWA) oder sogar 78,5 Kalorien (KLEMPERER) betrug. Es könnte also scheinen, als würde die obige, sehr niedrige Eiweisszufuhr erst bei grosser Verschwendung von stickstofffreien Nährstoffen möglich sein; aber dem gegenüber ist darin zu erinnern, dass bei dem von VOIT und CONSTANTINIDI untersuchten Vegetarier, der seit Jahren an einer sehr eiweissarmen und kohlehydratreichen Nahrung gewöhnt war, der Kalorienumsatz pro kg nur 43,7 betrug. In dem von CASPARI studierten Falle war eine Kalorienzufuhr von 41 pro kg völlig genügend.

Kalorienbedarf bei eiweissarmer Nahrung.

SIVÉN hat dann in Selbstversuchen gezeigt, dass der erwachsene menschliche Organismus wenigstens kürzere Zeit, ohne Vermehrung der Kalorienzufuhr in der Nahrung über die Norm hinaus, mit einer wesentlich niedrigeren Stickstoffzufuhr in Stickstoffgleichgewicht sich erhalten kann. Bei einer Kalorienzufuhr von 41—43 pro kg konnte er nämlich während 4 Tage bei einer Stickstoffzufuhr von 0,08 g pro kg im Stickstoffgleichgewicht bleiben. Von dem zugeführten Stickstoff war indessen ein Teil von nicht eiweissartiger Natur, und die Menge des wahren Eiweissstickstoffes war nur 0,045 g, entsprechend gegen 0,3 g Eiweiss pro kg Körpergewicht. Dass indessen dieser niedrige Wert, welcher übrigens nur für kürzere Zeit gilt, keine Allgemeingültigkeit haben kann, geht aus anderen Beobachtungen hervor. So hat CASPARI[4]), ebenfalls in einem Selbstversuche, bei viel grösserer Stickstoffzufuhr nicht ganz vollständiges Stickstoffgleichgewicht erreichen können. Das Eiweissminimum scheint also bei verschiedenen Individuen ein verschiedenes zu sein.

Grenzwert des Eiweissbedarfes.

---

[1]) Grundriss einer Methodik der Stoffwechseluntersuchungen. Berlin 1892, S. 8.

[2]) Zeitschr. f. Biol. **25**.

[3]) Physiologische Studien über Vegetarismus, Bonn 1905.

[4]) SIVÉN, Skand. Arch. f. Physiol. **10** u. **11**; CASPARI, Arch. f. (Anat. u.) Physiol. 1901.

Das Eiweissminimum kann aber auch aus anderen Gründen ein verschiedenes sein. Es wechselt nämlich, wie Rubner besonders betont hat, nicht nur mit der Art der Nahrungsmittel sondern auch mit dem Nahrungszustande des Körpers. Der Bedarf der Zelle an Eiweiss wechselt nämlich je nach dem letzteren. Dort, wo das Eiweiss begierig verlangt wird, ist mit weniger Eiweiss in der Zufuhr auszukommen und dort, wo die Anziehung gering ist, wird mehr geboten werden müssen (Rubner). Je mehr herabgekommen der Körper ist, um so niedriger wird nach Rubner[1]) das Eiweissminimum. Eiweiss-minimum.

Der Körper erleidet, wie in der Einleitung dieses Kapitels erwähnt wurde, immer gewisse Verluste an Stickstoff durch Ausfallen von Haaren und anderen Epidermisbildungen, durch Sekrete usw.; aber hierzu kommt noch, dass jede Zelle infolge ihrer Tätigkeit immer etwas stickstoffhaltige Substanz verliert. Diese unvermeidbaren Stickstoffverluste hat Rubner unter dem Namen Abnutzungsquote zusammengefasst, und diese Abnutzungsquote, welche der Stickstoffausscheidung bei ausschliesslich stickstofffreier Kost entspricht und also ein Eiweissminimum ist, kann nach Rubner bis auf 4 p. c. des gesamten Kalorienbedarfes herabgehen. Die energetischen Aufgaben der Nahrung werden unter diesen Verhältnissen ausschliesslich von den stickstofffreien Nahrungsstoffen übernommen. Ab-nutzungs-quote.

Zur Deckung des Eiweissminimums sind indessen nicht alle Eiweissstoffe gleichwertig. Michaud[2]) hat in Versuchen an Hunden das Eiweissminimum bei ausschliesslicher Verfütterung von stickstofffreien Nährstoffen bestimmt, und er fand, dass dieses Minimum durch Zufuhr von der entsprechenden Menge arteigenen Eiweisses, nicht aber durch artfremdes Eiweiss wie Gliadin und Edestin in derselben Menge gedeckt werden konnte. Eiweiss-minimum.

Die Aufgaben des Eiweisses als Nahrungsstoff sind nach Rubner: 1. Ersatz für die Abnutzungsquote, 2. Verbesserung des Zellbestandes und 3. die dynamogene Aufgabe. Bei der Erfüllung dieser dritten Aufgabe spaltet sich das Eiweiss nach der Ansicht von Rubner in einen stickstoffhaltigen und einen stickstofffreien Teil. Die bei der Verbrennung des stickstoffhaltigen Teiles sofort als Wärme freiwerdende potentielle Energie, welche innerhalb des Gebietes der chemischen Wärmeregulation quantitativ ausgenutzt wird, sonst aber als überflüssig zu Verlust geht, hat Rubner[3]) als spezifisch-dynamische Wirkung bezeichnet. Der Energierest dagegen, welcher durch den stickstofffreien Teil des Eiweisses repräsentiert ist, dient, ebenso wie alle anderen Nährstoffe, zur Befriedigung der Energiebedürfnisse der Zelle. Nach Rubner kommen also für energetische Zwecke fast nur, wenn nicht überhaupt nur, stickstofffreie Gruppen (des Eiweisses, Fett und Kohlehydrate) in Betracht. Spez. dynamische Wirkung.

[1]) Rubner, Theorie d. Ernährung nach Vollendung des Wachstums, Arch. f. Hyg. **66**, S. 1—80 und Ernährungsvorgänge beim Wachstum des Kindes ebenda **66**, S. 81—126.

[2]) L. Michaud, Zeitschr. f. physiol. Chem. **59**.

[3]) Rubner l. c. und Gesetze des Energieverbrauches, S. 70.

Mästung.

In naher Beziehung zu der zweiten Aufgabe des Eiweisses, Verbesserung des Zellbestandes, steht die Frage nach den Bedingungen für das Zustandekommen von Fleischmast im Körper, an welche Frage die nach den Bedingungen für eine Mästung überhaupt nahe sich anschliesst. In dieser Hinsicht ist in erster Linie daran zu erinnern, dass alle Mast eine Überernährung voraussetzt, d. h. eine Zufuhr von Nährstoffen, die grösser als die in derselben Zeit stattfindende Zersetzung ist.

Fleischmast.

Beim Fleischfresser kann bei ausschliesslicher Fleischfütterung eine Fleischmast stattfinden; dieselbe ist aber im Verhältnis zu der zersetzten Eiweissmenge im allgemeinen nicht gross. Beim Menschen und bei Pflanzenfressern, welche ihren Kalorienbedarf nicht durch Eiweiss allein decken können, ist dies dagegen nicht möglich, und es handelt sich also vor allem um die Bedingungen der Fleischmast bei gemischter Nahrung.

Fleischmast beim Fleischfresser.

Diese Bedingungen sind nun auch am Fleischfresser studiert worden, und hierbei ist, wie Voit gezeigt hat, die Relation zwischen Eiweiss und Fett (bezw. Kohlehydraten) von grosser Bedeutung. Wird im Verhältnis zum Eiweiss der Nahrung viel Fett gegeben, wie bei mittleren Fleischmengen mit reichlichem Fettzusatz, so wird Stickstoffgleichgewicht nur langsam erreicht, und der pro Tag zwar nicht sehr grosse aber ziemlich konstante Fleischansatz kann im Laufe der Zeit zu einem bedeutenden Gesamtfleischansatz führen. Wird dagegen viel Fleisch neben verhältnismässig wenig Fett gegeben, so wird der Ansatz von Eiweiss unter Steigerung der Zerstörung von Tag zu Tag geringer, und in wenigen Tagen ist das Stickstoffgleichgewicht erreicht. Trotz dem pro Tag etwas grösseren Ansatze kann in diesem Falle der Gesamtfleischansatz weniger bedeutend werden. Als Beispiel mögen folgende Versuche von Voit dienen.

	Nahrung				
Anzahl Versuchstage	Fleisch g	Fett g	Totalfleischansatz	Fleischansatz pro Tag	Stickstoffgleichgewicht
32	500	250	1792	56	nicht erreicht
7	1800	250	854	122	erreicht

Fleischmast.

Der absolut grösste Fleischansatz im Körper wurde in diesem Falle mit nur 500 g Fleisch und 250 g Fett erreicht, und selbst nach 32 Tagen war Stickstoffgleichgewicht noch nicht eingetreten. Bei Fütterung mit 1800 g Fleisch und 250 g Fett trat Stickstoffgleichgewicht dagegen schon nach sieben Tagen ein, und wenn dabei auch der Fleischansatz pro Tag grösser war, so wurde jedoch der absolute Fleischansatz nicht halb so gross, wie in dem vorigen Falle.

Für die Möglichkeit einer Eiweissmast bei Menschen und Tieren (Hunden, Hammeln) liegen mehrere beweisende Versuchsreihen von Krug, Bornstein, Schreuer, Henneberg, Pfeiffer und Kalb[1]) vor, und es ist nicht daran zu zweifeln, dass eine solche Mast möglich ist. Dass es hierbei nicht um eine Vermehrung

[1]) Krug, Zit. nach v. Noorden, Lehrb. der Path. des Stoffwechsels, 1. Aufl. S. 120; Bornstein, Berl. klin. Wochenschr. 1898 und Pflügers Arch. **83** u. **106**; Bornstein u. Schreuer, Pflügers Arch. **110**; W. Henneberg u. Th. Pfeiffer, vergl. Malys Jahresb. **20**, Pfeiffer u. G. Kalb ebenda **22**.

der Anzahl von Zellen, sondern eher um eine Vergrösserung, eine Volumenszunahme derselben sich handelt, dürfte wohl auch die allgemeine Ansicht sein. Über den Wert dieser Eiweissmast kann man dagegen verschiedene Ansichten hegen. Nach einer ziemlich verbreiteten Ansicht soll diese Anreicherung an Eiweiss keine andauernde sondern eine leicht rückgängige sein, und die Frage, inwieweit es hier hauptsächlich um Zelleneinschlusseiweiss (Lüthje) oder um Neubildung von lebendem Gewebe sich handelt, harrt noch ihrer Lösung. Eiweissmast.

Beim erwachsenen Menschen scheint jedenfalls ausgiebige Fleischmast auf die Dauer schwer durch Überernährung allein zu erreichen sein. Sie ist überhaupt in viel höherem Grade eine Funktion der spezifischen Wachstumsenergie der Zellen und der Zellenarbeit als des Nahrungsüberschusses. Darum sieht man auch nach v. Noorden „ausgiebige Fleischmast

1. bei jedem wachsenden Körper,
2. bei dem nicht mehr wachsenden, aber an erhöhte Arbeit sich gewöhnenden Körper, Fleischmast.
3. jedesmal, wenn durch vorausgegangene ungenügende Ernährung oder Krankheit der Fleischbestand des Körpers sich vermindert hatte und nunmehr reichlichere Nahrung den Ersatz ermöglicht.“ Der Fleischansatz ist in diesem Falle ein Ausdruck der Regenerationsenergie der Zellen [1]).

Auch die Erfahrungen der Viehzüchter lauten dahin, dass bei den Schlachttieren eine Fleischmast durch Überernährung nicht gelingt oder jedenfalls nur unbedeutend ist. Für die Fleischmast sind in erster Linie die Individualität und die Rasse der Tiere von Bedeutung.

Anders als bei Erwachsenen liegen die Verhältnisse bei jungen wachsenden Individuen. Hier ist das Eiweiss zum Aufbau der wachsenden Gewebe notwendig, und bei ihnen kommt also eine reichlichere wahre Fleischmast vor. Für diese Eiweissmast kommt jedoch nicht in erster Linie die Grösse der Zufuhr sondern die Wachstumsenergie in Betracht. Eiweissmast bei Säuglingen.

Infolge des oben (Kap. 10) von der Fettbildung im Tierkörper Gesagten muss das wesentlichste Bedingnis für eine Fettmast Überernährung mit stickstofffreien Nährstoffen sein. Die Grösse der Fettmästung wird hierbei durch den Überschuss der Kalorienzufuhr über den Verbrauch bestimmt, und da das Fett, den Kohlehydraten gegenüber, ein teueres Nahrungsmittel ist, so wird besonders die Zufuhr von grösseren Mengen Kohlehydraten von Bedeutung für die Fettmast. In der Ruhe wird ferner im Körper weniger Stoff zersetzt als während der Arbeit. Körperruhe nebst einer passenden Kombination der drei Hauptgruppen organischer Nährstoffe ist deshalb auch ein wesentliches Bedingnis für eine reichliche Fettmästung. Fettmast.

Wirkung einiger anderen Stoffe auf den Stoffwechsel. Wasser. Führt man dem Organismus eine, das Bedürfnis übersteigende Menge Wasser zu, so wird der Überschuss rasch und hauptsächlich mit dem Harne eliminiert.

[1]) Vergl. hierüber auch Svenson, Zeitschr. f. klin. Med. **43**.

Die hierdurch vermehrte Harnausscheidung hat bei hungernden Tieren (Voit, Forster), nicht aber in nennenswertem Grade bei Tieren, welche Nahrung aufnehmen (Seegen, Salkowski und Munk, Mayer, Dubelir)[1]), eine vermehrte Stickstoffausscheidung zur Folge. Als Ursache dieser vermehrten Stickstoffausscheidung hat man eine, durch die reichlichere Wasseraufnahme bedingte vollständigere Ausspülung des Harnstoffes aus den Geweben angenommen. Eine andere, von Voit vertretene Ansicht ist jedoch die, dass infolge der lebhafteren Säfteströmung nach der Aufnahme von grösseren Mengen Wasser eine Steigerung des Eiweissumsatzes stattfinden soll. Diese Erklärung betrachtete Voit als die richtigere, obwohl er nicht leugnete, dass bei reichlicherer Wasserzufuhr eine vollständigere Ausspülung des Harnstoffes aus den Geweben stattfinden kann. Die Ansichten hierüber sind fortwährend etwas strittig und in neuerer Zeit ist namentlich Heilner[2]) für die Voit'sche Ansicht eingetreten. Die Einfuhr von Wasser bei einem hungernden Tiere ist nach ihm gewissermassen eine überflüssige, abundante Zufuhr eines Nahrungsstoffes; hierdurch wird der Stoffwechsel gesteigert und das Wasser übt unter diesen Verhältnissen eine Art spezifisch dynamische Wirkung aus.

Wirkung des Wassers auf den Eiweissumsatz.

In diesem Zusammenhange mag auch daran erinnert werden, dass nach Heilner[3]) subkutane Einfuhr von Harnstoff in physiologischer Kochsalzlösung eine steigernde Wirkung auf den Eiweissumsatz ausübt, was Heilner als Beispiel dafür anführt, dass die Stoffwechselprodukte wahrscheinlich einen Einfluss auf denselben Prozess, durch welchen sie entstanden sind, ausüben können.

Harnstoff und Stoffwechsel.

Wasserentziehung ist (bei Tieren), wenn der Körper eine gewisse Wassermenge verloren hat, von einer Steigerung des Eiweisszerfalles begleitet (Landauer, Straub)[4]). Bezüglich der Wirkung des Wassers auf Fettbildung und Fettumsatz scheint die Ansicht ziemlich allgemein verbreitet zu sein, dass reichliches Wassertrinken den Fettansatz im Körper begünstigt, während umgekehrt Aufnahme von nur wenig Wasser der Fettbildung entgegenwirken soll. Überzeugende Beweise für die Berechtigung dieser Ansicht gibt es jedoch zurzeit nicht.

Wasser.

Salze. Über die Wirkung der Salze, wie z. B. des Kochsalzes und der Neutralsalze überhaupt, gehen die Angaben etwas auseinander, was wenigstens zum Teil daher rührt, dass man mit verschieden grossen Salzmengen gearbeitet hat. Eingehendere Untersuchungen von Straub und Rost[5]) haben nämlich gezeigt, dass die Wirkung der Salze in naher Beziehung zu ihrer wasserentziehenden Wirkung steht. Kleine Salzmengen, welche keine Diurese herbeiführen,

Salze.

---

[1]) Voit, Unters. über den Einfluss des Kochsalzes etc., München 1860; Forster, zitiert nach Voit in Hermanns Handb., S. 153; Seegen, Wien. Sitz.-Ber. **63**; Salkowski u. Munk, Virchows Arch. **71**; Mayer, Zeitschr. f. klin. Med. **2**; Dubelir, Zeitschr. f. Biol. **28**.

[2]) Vergl. R. Neumann, Arch. f. Hyg. **36**; Heilner, Zeitschr. f. Biol. **47** u. **49**; Hawk, Bioch. Zentralbl. **3**.

[3]) Zeitschr. f. Biol. **52**.

[4]) Landauer, Malys Jahresb. **24**; Straub, Zeitschr. f. Biol. **37**.

[5]) W. Straub, Zeitschr. f. Biol. **37** u. **38**; Rost, Arbeiten aus d. kais. Gesundheitsamte **18** (Literatur). Vergl. auch Gruber, Malys Jahresb. **30**, S. 612.

wirken nicht auf den Stoffumsatz ein. Grössere Salzmengen dagegen, welche eine Diurese herbeiführen, welche durch Wasserzufuhr nicht kompensiert wird, haben einen gesteigerten Eiweissumsatz zur Folge. Wird aber die Diurese durch Wasserzufuhr kompensiert, so wird der Eiweissumsatz durch Salzzufuhr nicht gesteigert, sondern eher ein wenig herabgesetzt. Eine durch Salzzufuhr bewirkte, gesteigerte Stickstoffausscheidung kann aber durch darauffolgende Zufuhr von Wasser und vermehrte Diurese noch etwas vermehrt werden, und die Salzwirkung scheint also in naher Beziehung zu dem Wassermangel und der Wasserzufuhr zu stehen. Wirkungen der Salze.

Alkohol. Die Frage, inwieweit der aus dem Darmkanale resorbierte Alkohol im Körper verbrannt wird oder denselben auf verschiedenen Wegen unverändert verlässt, ist Gegenstand streitiger Ansichten gewesen. Allem Anscheine nach wird jedoch die Hauptmasse des eingeführten Alkohols (95 p. c. und darüber) im Körper verbrannt (Subbotin, Thudichum, Bodländer, Benedicenti)[1]). Da der Alkohol einen hohen Verbrennungswert (1 g = 7,1 Kal.) hat, so fragt es sich demnächst, ob er für andere Stoffe sparend eintreten könne und ob er also als ein Nährstoff zu betrachten sei. Die zur Entscheidung dieser Frage angestellten älteren Untersuchungen hatten zu keinen eindeutigen und entscheidenden Resultaten geführt. Durch eingehendere Untersuchungen neuerer Forscher, unter denen in erster Linie Atwater und Benedict, Zuntz und Geppert, Bjerre, Clopatt, Neumann, Offer, Rosemann[2]) zu nennen sind, scheint es jedoch sichergestellt zu sein, dass der Alkohol seinem kalorischen Werte entsprechend für andere Nährstoffe eintreten kann, und dass er nicht nur den Verbrauch von Fett und Kohlehydraten sondern auch von Eiweiss herabsetzt, wenn er auch anfangs, infolge seiner giftigen Eigenschaften, die Eiweissumsetzung auf kurze Zeit steigert. Der Nährwert des Alkohols kann jedoch nur in gewissen Fällen von wesentlicher Bedeutung werden, indem nämlich grössere Mengen Alkohol auf einmal genommen oder kleinere bei mehr anhaltendem Gebrauche auf den Organismus schädlich wirken. Der Alkohol kann also eigentlich nur in Ausnahmefällen einen Wert als Nährstoff beanspruchen und er ist sonst bekanntlich nur ein Genussmittel. Alkohol.

Der Kaffee und der Tee üben keine sicher konstatierten Wirkungen auf den Stoffwechsel, und ihre Bedeutung liegt hauptsächlich in der Wirkung, welche sie auf das Nervensystem ausüben. Auf die Wirkung verschiedener Arzneimittel auf den Stoffwechsel kann hier nicht eingegangen werden.

---

[1]) Arch. f. (Anat. u.) Physiol. 1896, wo man die Literatur findet.

[2]) Bezüglich der hierher gehörenden Literatur kann auf die Arbeiten von O. Neumann, Arch. f. Hyg. **36** u. **41** und Rosemann, Pflügers Arch. **86** u. **94** hingewiesen werden. Eine Zusammenstellung der gesamten Literatur über Alkohol findet man in dem Werke von Abderhalden: Bibliographie der gesamten wissenschaftlichen Literatur über den Alkohol und den Alkoholismus. Berlin u. Wien 1904. Man vergl. auch Rosemann in Oppenheimers Handb. d. Bioch. Bd. **4** 1.

IV. Die Abhängigkeit des Stoffwechsels von anderen Verhältnissen.

Als Ausgangspunkt für das Studium des Stoffwechsels unter verschiedenen äusseren Bedingungen dient zweckmässig der schon oben besprochene sogenannte Grundumsatz, d. h. die Grösse des Stoffwechsels bei absolut körperlicher Ruhe und Untätigkeit des Darmkanales. Die unter diesen Bedingungen stattfindende Zersetzung führt in erster Linie zur Erzeugung von Wärme und sie ist nur in geringerem Grade durch die Arbeit des Zirkulations- und Respirationsapparates und die Tätigkeit der Drüsen bedingt. Nach einer Berechnung von Zuntz[1]) kommen von der ganzen Kaloriensumme des Grundumsatzes nur 10 bis 20 p. c. auf die Zirkulations- und Respirationsarbeit zusammen.

Grundumsatz.

Die Grösse des Grundumsatzes hängt also in erster Linie von der zur Deckung der Wärmeverluste nötigen Wärmeproduktion ab, und diese letztere ist ihrerseits abhängig von dem Verhältnisse zwischen Körpergewicht und Körperoberfläche.

Körpergewicht und Alter. Je grösser die Körpermasse ist, um so grösser ist auch, ceteris paribus, der absolute Stoffverbrauch, während dagegen ein kleineres Individuum derselben Tierart zwar absolut weniger, aber relativ, d. h. auf die Einheit des Körpergewichtes bezogen, mehr Stoff zersetzt. Mit Zunahme des Körpergewichtes nimmt also der Grundumsatz pro kg Tier ab, was allerdings in erster Linie für Individuen derselben Tierart gilt, aber auch bei einem Vergleich verschiedener Tierarten im allgemeinen eine gewisse Gültigkeit zu haben scheint. Hierbei ist aber natürlich die Relation zwischen Fett und Eiweiss im Körper von grosser Bedeutung. Die Grösse des Umsatzes richtet sich nämlich wesentlich nach der Menge der tätigen Zellen, in erster Linie nach der Muskelmasse, und ein fettreiches Individuum zersetzt pro kg weniger Stoff als ein mageres von demselben Körpergewichte. Nach Rubner[2]) hat man indessen die Bedeutung der Grösse der Fleisch- oder Zellenmasse im Körper etwas überschätzt, indem man die Qualität oder verschiedene Tätigkeit derselben zu wenig berücksichtigt hat. Bei seiner Untersuchung von zwei Knaben, von denen der eine fettsüchtig und der andere normal entwickelt war, und bei einem Vergleiche mit dem von Camerer für Knaben desselben Gewichtes gefundenen Nahrungsbedarfe, kam Rubner zu dem Resultate, dass der Kraftwechsel des fettsüchtigen Knaben mit dem eines nicht fettsüchtigen von gleichem Gewichte fast völlig übereinstimmte. Durch annähernde Schätzung der Fettmenge im Körper konnte Rubner ferner den aus dem Eiweissbestande zu berechnenden Energieumsatz mit dem tatsächlich gefundenen vergleichen. Der Kalorienumsatz pro kg war bei dem Mageren 52 und bei dem Fetten 43,6 Kal., während man, wenn der Eiweissbestand allein massgebend wäre, für den Fetten

Bedeutung des Körpergewichtes.

Bedeutung der Fleischmasse.

[1]) Zit. nach v. Noorden, Lehrb. 1. Aufl., S. 97.

[2]) Beiträge zur Ernährung im Knabenalter etc., Berlin (Hirschwald) 1902.

einen Kalorienumsatz von nur 35 Kal. zu erwarten hätte. Man darf also nach Rubner keine geringere, sondern eher eine regere Wirksamkeit der Zellmasse bei dem Fetten annehmen. Nach ihm ist es auch nicht die Fleischmasse (Eiweissmasse) an sich, sondern ihre wechselnden, funktionellen Änderungen, welche die Zersetzungsgrösse bestimmen. Bei Weibern, welche meistens ein kleineres Körpergewicht und einen relativ grösseren Fettgehalt als die Männer haben, ist der Stoffumsatz im allgemeinen kleiner und er wird gewöhnlich zu etwa $^4/_5$ von dem bei Männern berechnet.

Der wesentlichste Grund, warum kleinere Tiere relativ, d. h. auf Körperkilo berechnet, mehr Stoff zersetzen als grössere, ist der, dass die kleineren Tiere im Verhältnis zu ihrer Körpermasse eine grössere Körperoberfläche haben. Infolge hiervon sind bei ihnen die Wärmeverluste grösser, was wiederum zu einer reichlicheren Wärmeproduktion, d. h. zu einem lebhafteren Stoffwechsel führt. Dies ist auch der wesentlichste Grund, warum jüngere Individuen derselben Art eine relativ grössere Zersetzung als ältere zeigen. Berechnet man Wärmeproduktion und Kohlensäureausscheidung auf die Einheit der Körperoberfläche, so findet man indessen, wie namentlich die Untersuchungen von Rubner, Richet u. a.[1]) gelehrt haben, dass sie auch bei verschieden schweren Individuen nur wenig um einen bestimmten Mittelwert schwanken.

Einfluss der Körperoberfläche.

Nach dem Rubnerschen Gesetze von dem Einflusse der Oberfläche, wie dieses Gesetz in neuerer Zeit von E. Voit formuliert worden ist, richtet sich der Energiebedarf bei homoiothermen Tieren nach ihrer Oberflächenentwickelung, wenn Körperruhe, mittlere Umgebungstemperatur und relativ gleicher Eiweissbestand gegeben sind. Dieses Gesetz gilt nicht nur für erwachsene Menschen, sondern auch für Kinder und wachsende Individuen (Rubner, Oppenheimer). Auch für solche ist nämlich die Oberfläche der wesentlich massgebende Faktor für die Grösse des Energieumsatzes. Um dies zu beleuchten, mögen hier folgende, einer Arbeit von Rubner[2]) entlehnte Zahlen für die pro 1 qm Oberfläche und 24 Stunden in Kalorien ausgedrückten Wärmemengen mitgeteilt werden.

Oberflächengesetz.

Erwachsene, mittl. Kost, Ruhe	1189 Kal.
„ „ „ mittlere Arbeit . . .	1399 „
Säugling, Muttermilch	1221 „
Kind, mittl. Kost	1447 „
Greise, Männer und Weiber	1099 „
Weiber	1004 „

Die von vielen Forschern gefundenen, bisweilen nicht sehr kleinen Schwankungen in den Kalorienwerten[3]) sprechen allerdings dafür, dass das Oberflächengesetz nicht allein massgebend für den Stoffumsatz bei ruhenden Tieren ist. Dass es aber das wichtigste, den Stoffwechsel bestimmende Moment ist, wird wohl allgemein angenommen.

[1]) Rubner, Zeitschr. f. Biol. **19** u. **21**; Richet, Arch. de Physiol. (5) **2**.

[2]) Rubner, Ernährung im Knabenalter, S. 45; E. Voit, Zeitschr. f. Biol. **41**; Oppenheimer ebenda **42**.

[3]) Vergl. Magnus-Levy, Pflügers Arch. **55**; Slowtzoff (u. Zuntz) ebenda **95**.

Der lebhaftere Stoffwechsel bei jüngeren Individuen kommt bei Messung sowohl des Gaswechsels wie der Stickstoffausscheidung zum Ausdruck. Als Beispiel von dem Verhalten der Harnstoffausscheidung bei Kindern mögen folgende Zahlen von CAMERER[1]) dienen.

Einfluss des Alters auf die Harnstoffausscheidung.

Alter	Körpergewicht in kg	Harnstoff in g pro Tag	Harnstoff in g pro kg
1 1/2 Jahre	10,80	12,10	1,35
3 „	13,30	11,10	0,90
5 „	16,20	12,37	0,76
7 „	18,80	14,05	0,75
9 „	25,10	17,27	0,69
12 1/2 „	32,60	17,79	0,54
15 „	35,70	17,78	0,50

Bei Erwachsenen von etwa 70 kg Gewicht werden pro Tag etwa 30 bis 35 und pro kg gegen 0,5 g Harnstoff ausgeschieden. Erst gegen 15 Jahre ist also der Eiweisszerfall pro kg etwa derselbe wie bei Erwachsenen. Die Ursache des relativ grösseren Eiweissumsatzes bei jüngeren Individuen ist teils darin zu suchen, dass der Stoffumsatz im allgemeinen bei jüngeren Tieren lebhafter ist, und teils darin, dass die jüngeren Tiere im allgemeinen ärmer an Fett als die älteren sind.

Dass jüngere Individuen einen lebhafteren Stoffwechsel als Erwachsene zeigen, liegt wohl, wie oben gesagt, in erster Linie daran, dass sie im Verhältnis zu den letzteren eine relativ grössere Körperoberfläche haben. Nach TIGERSTEDT und SONDÉN soll indessen der regere Stoffwechsel bei jüngeren Individuen auch zum Teil daher rühren, dass bei ihnen die Zersetzung an und für sich lebhafter als bei älteren Individuen ist. Namentlich soll die Zeit des Wachstums einen bedeutenden Einfluss auf die Grösse des Stoffwechsels (beim Menschen) ausüben, und zwar so, dass der letztere, selbst wenn er auf die Einheit der Körperoberfläche berechnet wird, bei jugendlichen Individuen grösser als bei älteren ist. Diese Ansicht ist von RUBNER lebhaft bestritten worden. Er leugnet allerdings nicht, dass zwischen jüngeren Individuen und Erwachsenen Unterschiede vorkommen, die als Abweichungen von dem obigen Gesetze gedeutet werden könnten; diese Unterschiede lassen sich aber nach RUBNER von Verschiedenheiten der Arbeitsleistung, der Ernährung und des Ernährungszustandes herleiten. MAGNUS-LEVY und FALK[2]) haben indessen auch Untersuchungen ausgeführt, welche zugunsten der Ansicht von SONDÉN und TIGERSTEDT sprechen.

Stoffwechsel und Wachstum.

Säuglinge zeigen ein von älteren Kindern abweichendes Verhalten, indem bei ihnen während der ersten Lebensmonate und besonders während der ersten 3 Tage der Stoffwechsel, pro Oberflächeneinheit berechnet, auffallend niedrig und niedriger als bei Erwachsenen ist. Erst nach etwa 2 Wochen hat er ungefähr dieselbe Höhe wie bei Erwachsenen erreicht (SCHERER, FORSTER[3]).

Stoffwechsel bei Säuglingen.

[1]) Zeitschr. f. Biol. **16** u. **20**.

[2]) TIGERSTEDT u. SONDÉN l. c.; RUBNER, Ernährung im Knabenalter und Arch. f. Hyg. **66**; MAGNUS-LEVY, Arch. f. (Anat. u.) Physiol. 1899, Suppl.

[3]) Zit. nach A. LOEWY in OPPENHEIMERS Handb. Bd. **4**, S. 189.

Stoffwechsel im Greisenalter.

Im Greisenalter ist der Stoffwechsel sehr herabgesetzt, und selbst wenn man ihn pro Quadratmeter Körperoberfläche berechnet, ist er niedriger als bei einem Individuum mittleren Lebensalters.

Einfluss des Geschlechtes.

Inwieweit das Geschlecht an und für sich einen besonderen Einfluss auf den Stoffwechsel ausübt, bleibt noch näher zu untersuchen. TIGERSTEDT und SONDÉN fanden im jugendlichen Alter die Kohlensäureabgabe sowohl pro Kilo Körpergewicht wie pro Quadratmeter Körperoberfläche beträchtlich grösser bei männlichen als bei weiblichen Individuen etwa desselben Alters und desselben Körpergewichtes. Dieser Unterschied zwischen den beiden Geschlechtern soll allmählich sich verwischen, um endlich bei herannahendem Greisenalter ganz zu verschwinden. Gegenüber diesen Beobachtungen stehen indessen andere Untersuchungen von MAGNUS-LEVY und FALK. Sie untersuchten nach der ZUNTZ-GEPPERTschen Methode sowohl Kinder wie Erwachsene und alte Leute beider Geschlechter, konnten aber keinen bestimmten Einfluss des Geschlechtes beobachten[1]).

Da der Stoffwechsel seinen untersten Stand bei absoluter Körperruhe und Untätigkeit des Darmkanales inne hält, so ist es offenbar, dass sowohl die Arbeit wie auch die Aufnahme von Nahrung auf die Grösse des Stoffwechsels mächtig einwirkende Faktoren sein müssen.

Ruhe und Arbeit.

Ruhe und Arbeit. Bei der Arbeit wird eine grössere Menge von chemischer Energie in kinetische Energie umgesetzt, d. h. der Stoffwechsel wird infolge der Arbeit mehr oder weniger stark gesteigert.

Eiweissumsatz bei der Arbeit.

Auf die Stickstoffausscheidung übt die Arbeit, wie schon in einem vorigen Kapitel (11) näher auseinandergesetzt wurde, nach der gegenwärtig allgemein herrschenden Ansicht an und für sich keinen nennenswerten Einfluss aus. Es ist allerdings wahr, dass man in mehreren Fällen eine gesteigerte Stickstoffausscheidung beobachtet hat; diese Steigerung scheint aber nicht in direkter Beziehung zu der Arbeit zu stehen, sondern in Nebenumständen ihren Grund zu haben. Man hat auch diese Beobachtungen in anderer Weise erklären zu können geglaubt. So kann z. B. die Arbeit, wenn sie mit heftiger Körperbewegung verbunden ist, leicht zur Dyspnoe führen, und diese letztere kann, wie FRÄNKEL[2]) gezeigt hat, wie jede Verringerung der Sauerstoffzufuhr eine Steigerung des Eiweisszerfalles und dadurch eine vermehrte Stickstoffausscheidung zur Folge haben. In anderen Versuchsreihen ist wiederum die Menge der Kohlehydrate und des Fettes in der Nahrung nicht völlig hinreichend ge-

[1]) TIGERSTEDT u. SONDÉN, Skand. Arch. f. Physiol. **6**; MAGNUS-LEVY u. FALK, Arch. f. (Anat. u.) Physiol. 1899, Suppl. Über den Stoffwechsel in seinen Beziehungen zu den Phasen des sexuellen Lebens und insbesondere unter dem Einflusse von Menstruation und Schwangerschaft liegen Untersuchungen von A. VER EECKE vor (Bull. acad. roy. de méd. de Belgique 1897 u. 1901 und MALYs Jahresb. **30** u. **31**). Vergl. auch MAGNUS-LEVY in v. NOORDENs Handb. d. Pathol. d. Stoffwechsels.

[2]) VIRCHOWs Arch. **67** u. **71**. Bezüglich strittiger Ansichten vergl. man: C. VOIT, Zeitschr. f. Biol. **49** und A. FRÄNKEL ebenda **50**.

wesen; der Fettvorrat des Körpers hat infolge hiervon abgenommen und dementsprechend ist auch der Eiweisszerfall gesteigert worden. Endlich können auch andere Verhältnisse, wie die Aussentemperatur und die Witterung[1]), Durst und Wassertrinken, die Stickstoffausscheidung beeinflussen; an sich soll aber nach der gewöhnlichen Ansicht die Muskeltätigkeit kaum einen Einfluss auf den Eiweissumsatz ausüben.

Umsatz bei Arbeit.

Dagegen übt die Arbeit einen sehr bedeutenden Einfluss auf die Kohlensäureausscheidung und den Sauerstoffverbrauch aus. Diese Wirkung, welche zuerst von LAVOISIER beobachtet wurde, ist später von einer Menge von Forschern bestätigt worden. So sind, um ein Beispiel aus der älteren Literatur zu wählen, von PETTENKOFER und VOIT[2]) an einem erwachsenen Manne Untersuchungen über den Umsatz sowohl der stickstoffhaltigen wie der stickstofffreien Stoffe in der Ruhe und während der Arbeit, teils beim Hungern und teils bei gemischter Kost ausgeführt worden. Die Resultate sind in folgender Zusammenstellung enthalten.

		Verbrauch von				
		Eiweiss	Fett	Kohlehydraten	CO_2 ausgeschieden	O aufgenommen
Beim Hungern.	Ruhe	79	209	—	716	761
	Arbeit	75	380	—	1187	1071
Gemischte Kost.	Ruhe	137	72	352	912	831
	Arbeit	137	173	352	1209	980

Auf den Eiweisszerfall übte also in diesem Falle die Arbeit keinen Einfluss aus, während der Gaswechsel bedeutend gesteigert war.

Gaswechsel und Arbeit.

Von ZUNTZ, seinen Schülern und Mitarbeitern[3]) sind sehr wichtige Untersuchungen über die Grösse des Gaswechsels als Mass der Zersetzungen während und infolge der Arbeit ausgeführt worden. Diese Untersuchungen konstatieren nicht nur den mächtigen Einfluss der Muskelarbeit auf die Stoffzersetzung, sondern sie zeigen auch in sehr lehrreicher Weise die Beziehungen zwischen Grösse der Stoffzersetzung und nutzbarer Arbeit verschiedener Art und unter verschiedenen Bedingungen. Auf diese wichtigen Untersuchungen, die vorwiegend physiologisches Interesse haben, kann indessen hier nur hingewiesen werden.

Die Wirkung der Muskelarbeit auf den Gaswechsel kommt nicht bei starker Arbeit allein zum Vorschein. Durch die Untersuchungen von SPECK u. a. weiss man nämlich, dass sogar sehr kleine, anscheinend ganz unwesentliche Bewegungen die Kohlensäureproduktion derart steigern können, dass bei Nicht-

[1]) Vergl. ZUNTZ u. SCHUMBURG, Arch. f. (Anat. u.) Physiol. 1895.

[2]) Zeitschr. f. Biol. **2**.

[3]) Man vergl.: die Arbeiten von ZUNTZ u. LEHMANN, MALYs Jahresb. **19**; KATZENSTEIN, PFLÜGERs Arch. **49**; LOEWY ebenda; ZUNTZ ebenda **68**; ZUNTZ u. SLOWTZOFF ebenda **95**; ZUNTZ ebenda und besonders die grossen Arbeiten: Untersuchungen über den Stoffwechsel des Pferdes bei Ruhe und Arbeit von ZUNTZ und HAGEMANN, Berlin 1898. Höhenklima und Bergwanderungen von ZUNTZ, LOEWY, MÜLLER und CASPARI, in welchen Arbeiten man auch Literaturverzeichnisse findet.

beachtung derselben, wie in zahlreichen älteren Versuchen, sehr bedeutende Fehler sich einschleichen können. JOHANSSON[1]) hat ferner in Selbstversuchen gefunden, dass durch Herstellen einer möglichst vollständigen Muskelruhe der gewöhnliche Betrag der Kohlensäure (bei Ruhe in gewöhnlichem Sinne = 31,2 g pro Stunde) um beinahe ein Drittel, d. h. auf rund 22 g pro 1 Stunde, herabgesetzt werden kann.

Die während einer Arbeitsperiode ausgeschiedene Kohlensäuremenge hat man wiederholt stärker vermehrt als die gleichzeitig aufgenommene Menge Sauerstoff gefunden, und dementsprechend hat man auch allgemein früher ein Ansteigen des respiratorischen Quotienten infolge der Arbeit beobachtet. Dieses Ansteigen ist jedoch nicht in einer besonderen Art der bei Muskelarbeit verlaufenden chemischen Prozesse begründet, denn es liegen mehrere Versuchsreihen von ZUNTZ und seinen Mitarbeitern, LEHMANN, KATZENSTEIN und HAGEMANN[2]) vor, in denen der respiratorische Quotient trotz der Arbeit fast unverändert blieb. Nach LOEWY[3]) verlaufen die Verbrennungsprozesse im Tierkörper in derselben Weise bei Arbeit wie in der Ruhe, und ein Ansteigen des respiratorischen Quotienten findet (abgesehen von vorübergehenden Änderungen der Atemmechanik) nach ihm nur bei ungenügender Sauerstoffzufuhr zu den Muskeln, wie bei anhaltender ermüdender oder kurzdauernder übermässiger Arbeit wie auch bei lokalem Sauerstoffmangel infolge übermässiger Arbeit gewisser Muskelgruppen, statt. Das wechselnde Verhalten des respiratorischen Quotienten sucht KATZENSTEIN in der Weise zu erklären, dass bei der Arbeit zwei Arten von chemischen Prozessen nebeneinander verlaufen. Die einen bedingen die Arbeit, die mit Kohlensäureproduktion auch bei Abwesenheit von freiem Sauerstoff verbunden ist, die anderen vermitteln die unter Sauerstoffaufnahme stattfindende Regeneration. Wenn diese zwei Hauptarten von chemischen Prozessen gleichen Schritt halten, kann der respiratorische Quotient während der Arbeit unverändert bleiben. Wird durch starke Arbeit die Zersetzung der Regeneration gegenüber vermehrt, so findet ein Ansteigen des respiratorischen Quotienten statt. Wird dagegen eine mässige Arbeit so lange fortgesetzt und in der Weise ausgeführt, dass Unregelmässigkeiten und Zufälligkeiten in der Zirkulation und Respiration ausgeschlossen sind oder ohne Bedeutung werden, so kann dementsprechend auch der respiratorische Quotient während der Arbeit derselbe wie in der Ruhe verbleiben. Seine Grösse wird dabei in erster Linie von dem zur Verfügung stehenden Nährmateriale bestimmt (ZUNTZ und seine Schüler).

Gaswechsel und Arbeit.

Respirationsquotient und Arbeit.

Die Annahme von LOEWY und ZUNTZ, dass ein Ansteigen des respiratorischen Quotienten während der Arbeit durch ungenügende Sauerstoffzufuhr zu den Muskeln zu erklären sei, ist von LAULANIÉ[4]) als unrichtig bezeichnet worden. Er hat nämlich umgekehrt ein Absinken des Quotienten während anhaltender angestrengter Arbeit beobachtet, was mit der obigen

Respirationsquotient und Arbeit.

[1]) Nord. Med. Arkiv. Festb. 1897; auch MALYs Jahresb. **27**; SPECK, Physiol. des menschl. Atmens, Leipzig 1892.

[2]) Vergl. Fussnote 3, S. 868.

[3]) PFLÜGERs Arch. **49**.

[4]) Arch. de Physiol. (5) **8**, S. 572.

Annahme schwer zu vereinbaren ist. Nach LAULANIÉ, welcher den Zucker als Quelle der Muskelkraft betrachtet, rührt ein Ansteigen des Quotienten von einer gesteigerten Verbrennung des Zuckers her. Das Absinken desselben erklärt er durch eine gleichzeitig stattfindende, mit einer gesteigerten Sauerstoffaufnahme verbundene Neubildung von Zucker aus Fett.

Beim Schlafe nimmt der Stoffumsatz dem Wachen gegenüber bedeutend ab, und der Grund hierzu ist die Muskelruhe während des Schlafes. Die Untersuchungen von RUBNER an einem Hunde und von JOHANSSON[1]) am Menschen lehren nämlich, dass, wenn nur die Muskelarbeit ausgeschlossen wird, die Zersetzung im Wachen nicht grösser als im Schlafe ist.

Wirkung des Schlafes.

Die Einwirkung des Lichtes steht auch in naher Beziehung zu der Frage von der Wirkung der Muskelarbeit. Dass der Stoffwechsel unter dem Einflusse des Lichtes gesteigert wird, scheint sicher zu sein. Die meisten Forscher leiten, wie SPECK, LOEB und EWALD[2]), diese Steigerung von durch das Licht bedingten Bewegungen oder einem gesteigerten Muskeltonus her, und beim Menschen ist jedenfalls eine Steigerung des Stoffwechsels unter dem Einflusse des Lichtes bei vollständiger Ruhe nicht erwiesen. Bei Tieren hat man wechselnde und widersprechende Resultate erhalten, und die Verhältnisse sind bei ihnen noch nicht hinreichend aufgeklärt[3]).

Einwirkung des Lichtes.

Geistige Arbeit scheint keinen, durch unsere jetzigen Hilfsmittel sicher zu konstatierenden, besonderen Einfluss auf den Stoffwechsel auszuüben.

Die Wirkung der Aussentemperatur steht auch in naher Beziehung zu der Muskelarbeit, namentlich zur Frage, inwieweit es eine von der Muskelarbeit unabhängige chemische Wärmeregulation gibt. Man muss hierbei zwischen Kaltblütern und Warmblütern unterscheiden. Bei jenen nimmt der Stoffwechsel mit der Umgebungstemperatur zu, resp. ab, während bei diesen die Verhältnisse anders liegen. Beim Menschen kann, wie namentlich die Untersuchungen von SPECK, LOEWY und JOHANSSON[4]) gezeigt haben, Erniedrigung der Aussentemperatur ohne Einfluss auf die Grösse des Stoffwechsels (durch den Gaswechsel gemessen) bleiben, wenn nur alle willkürliche und nicht freiwillige Muskelbewegungen ausgeschlossen werden; widrigenfalls steigt der Stoffwechsel. Eine chemische Wärmeregulation, d. h. eine Steigerung des Stoffwechsels ohne wahrnehmbare Muskelbewegungen, ist also beim Menschen nicht anzunehmen oder jedenfalls nicht erwiesen. Die bei erniedrigter Temperatur stattfindende Wärmeregulation scheint bei ihm nur durch die willkürlich oder reflektorisch erzeugten Muskelbewegungen bewirkt zu sein. Ebensowenig ist für den Mensch eine chemische Wärmeregulation in dem umgekehrten Sinne — ein Sinken des Stoffumsatzes bei Erhöhung der Aussentemperatur — erwiesen worden. Im Gegenteil hat man in mehreren Fällen eine kleine Steigerung des Stoffwechsels

Wärmeregulation beim Menschen.

[1]) RUBNER, LUDWIG-Festschr. 1887; LOEWY, Berlin. klin. Wochenschr. 1891, S. 434; JOHANSSON, Skand. Arch. f. Physiol. **8**.

[2]) SPECK l. c. (Literaturangaben); LOEB, PFLÜGERS Arch. **42**; EWALD, Journ. of Physiol. **13**.

[3]) Man vergl. hierüber wie bezüglich der Literatur grössere Handbücher.

[4]) SPECK l. c.; LOEWY, PFLÜGERS Arch. **46**; JOHANSSON, Skand. Arch. f. Physiol. **7**.

bei Erhöhung der Temperatur oberhalb der Temperaturzone, innerhalb welcher der Grundumsatz bei dem fraglichen Individuen sein Minimum zeigt, beobachtet (Voit, Rubner[1]). Die Untersuchungen von Eykman[2]) an Tropenbewohnern sprechen ebenfalls dafür, dass beim Menschen keine in Betracht kommende chemische Wärmeregulation stattfindet.

Wärmeregulation bei Tieren.

Bei Tieren bewirkt Erhöhung der Aussentemperatur über eine gewisse Grenze eine Steigerung des Stoffwechsels; die Verhältnisse bei Erniedrigung der Aussentemperatur sind dagegen etwas mehr verwickelt, und eine chemische Wärmeregulation im eigentlichen Sinne ist hier, namentlich für kleinere Tiere, schwerer auszuschliessen. Wird die willkürliche Muskeltätigkeit durch Curarevergiftung oder Rückenmarksdurchschneidung eliminiert, so verhält sich, wie Pflüger und seine Schüler[3]) gezeigt haben, der Warmblüter wie ein Kaltblüter und der Stoffwechsel nimmt dementsprechend bei sinkender Körpertemperatur ab. Bei normalen Tieren kann dagegen die Körpertemperatur bei erniedrigter Aussentemperatur durch gesteigerten Stoffumsatz konstant erhalten werden. Bei hinreichend starker Abkühlung sinkt jedoch, trotz des gesteigerten Stoffwechsels, die Körpertemperatur, und von einer bestimmten Grenze der letzteren ab wird der Stoffumsatz mit abnehmender Temperatur immer niedriger.

Höhenklima.

Eine sehr interessante und wichtige Frage ist die nach der Einwirkung des Höhenklimas auf die Oxydationsprozesse, den Wärmehaushalt, den Eiweissumsatz und den Stoffwechsel überhaupt. Die Resultate der mühevollen und wichtigen, hierüber ausgeführten Untersuchungen findet man in dem grossen Werke von N. Zuntz, A. Loewy, F. Müller und W. Caspari: „Höhenklima und Bergwanderungen in ihrer Wirkung auf den Menschen“ (Berlin 1906), auf welches hier hingewiesen wird.

Stoffwechsel und Nahrungsaufnahme.

Dass die Nahrungsaufnahme den Stoffwechsel erhöht, ist eine schon ziemlich altbekannte Tatsache, deren Wesen und Ursachen namentlich von Zuntz, v. Mering, Magnus-Levy, Voit, Rubner, Johansson und Mitarbeitern und von Heilner[4]) studiert worden sind. Soweit man aus diesen Arbeiten ersehen kann hat diese Steigerung des Stoffwechsels, welche beim Menschen bei hinreichender Nahrungszufuhr eine Erhöhung des Grundumsatzes um 10—15 p. c. beträgt und bei reichlicherer Nahrungszufuhr noch grösser wird (35 p. c. in Versuchen von Johansson, Tigerstedt und Mitarbeitern), eine doppelte Ursache, nämlich teils eine Verdauungsarbeit (Zuntz) und teils eine daneben stattfindende chemische Umsetzung (spezifisch dynamische Wirkung nach Rubner).

---

[1]) C. Voit, Zeitschr. f. Biol. **14**; Rubner, Arch. f. Hyg. **38**.

[2]) Virchows Arch. **133** und Pflügers Arch. **64**.

[3]) Vergl. Fussnote 1, S. 560 (Kap. 11).

[4]) Zuntz u. v. Mering, Pflügers Arch. **15**; Zuntz, Naturw. Rundschau **21** (1906), mit Hagemann l. c., mit Magnus-Levy, Pflügers Arch. **49**; Magnus-Levy ebenda **55** und v. Noordens Handb.; Voit, Hermanns Handb. **6**; Rubner, Zeitschr. f. Biol. **19** u. **21** und Arch. f. Hyg. **66**; Johansson, Skand. Arch. f. Physiol. **21**, mit Koraen ebenda **13**; Heilner, Zeitschr. f. Biol. **48** u. **50**.

Verdauungsarbeit.

Die Summe aller derjenigen Leistungen, welche sowohl für die chemische Umwandlung der Nahrungsmittel wie auch für die mechanische Zerteilung und Fortbewegung derselben im Darmkanale notwendig sind, nennt Zuntz die „Verdauungsarbeit". Dass eine solche Arbeit existiert, hat Zuntz mit v. Mering durch vergleichende Prüfung der verschiedenen Einwirkung auf den Stoffwechsel von per os und intravenös eingeführten Nährstoffen bewiesen, und neuerdings hat auch Cohnheim [1]) gezeigt, dass bei der Scheinfütterung ein gesteigerter Umsatz von stickstofffreien Körperbestandteilen stattfindet. Der Einfluss einer Verdauungsarbeit im Sinne Zuntzs kommt besonders deutlich bei Pflanzenfressern zum Vorschein, bei welchen diese Arbeit nach Zuntz und Mitarbeitern einen Verbrauch von mehr als 50 p. c. des Gesamtenergieinhaltes des Rauhfutters bedingen kann.

Spezifisch-dynamische Wirkung.

Nach Einfuhr von grossen Nahrungsmengen, namentlich Eiweiss bei Fleischfressern, reicht indessen die Verdauungsarbeit in obigem Sinne nicht hin, um die Steigerung des Stoffwechsels zu erklären, und für diese Fälle muss man daneben, womit auch die Zuntzsche Schule einverstanden ist, eine durch die Nahrungsstoffe bewirkte, ihrer Art nach unbekannte Steigerung der chemischen Umsatzprozesse im Tierkörper annehmen (spezifisch dynamische Wirkung der Nährstoffe nach Rubner). Die einzige, wesentliche Meinungsdifferenz zwischen den verschiedenen Autoren besteht, soweit der Verfasser ersehen kann, darin, dass es bei normaler, hinreichender Nahrungszufuhr nach der Zuntzschen Schule die Verdauungsarbeit in obigem Sinne, nach der Voit-Rubnerschen Anschauung, an welche sich Heilner anschliesst, dagegen die spezifisch dynamische Wirkung ist, welche hauptsächlich die nach Nahrungsaufnahme stattfindende Steigerung des Stoffwechsels bedingt.

Dass das Eiweiss oder dessen Abbauprodukte eine spezifisch dynamische Wirkung ausübt, scheint wohl allgemein anerkannt zu sein. Inwieweit das Fett eine solche Wirkung hat, ist schwerer zu beurteilen, wogegen nach den Untersuchungen von Johansson [2]) an einer spezifisch dynamischen Wirkung der Kohlehydrate nicht zu zweifeln ist.

Spezifisch-dynamische Wirkung der Kohlehydrate.

Johansson, welcher die Steigerung der Kohlensäureausscheidung nach Zufuhr von Kohlehydraten studiert hat, fand, dass diese Steigerung der Zuckerzufuhr proportional bis zu einer Maximalgrenze steigt, dass aber diese Steigerung, wenn der Glykogenvorrat stark herabgesetzt ist, bedeutend geringer wird oder sogar ausbleiben kann. Dieses Verhalten wie auch der Umstand, dass Lävulose die Kohlensäureausscheidung fast doppelt so stark wie Glukose steigert, kann man nicht durch die Verdauungsarbeit erklären, und es spricht dies für eine spezifisch dynamische Wirkung der Kohlehydrate.

Die Untersuchungen von Johansson, Hellgren [3]) und Gigon haben ferner gezeigt, dass die Nahrungsstoffe wenigstens in den ersten Stunden nach der Nahrungsaufnahme einander nicht nach ihren isodynamischen Werten in dem

---

[1]) Arch. f. Hyg. **57**.

[2]) Skand. Arch. f. Physiol. **21**.

[3]) Johansson mit Hellgren, Hammarsten-Festschr. 1906; A. Gigon, Skand. Arch. f. Physiol. **21**.

Stoffwechsel vertreten, und dass sie wahrscheinlich in erster Linie in die verschiedenen Depots des Körpers übergehen, um dann erst von den verschiedenen Geweben umgesetzt zu werden. In ähnlicher Weise hatten schon früher Johansson und Koraen gefunden, dass die Muskeln bei ihrer Arbeit wahrscheinlich nicht die Kohlehydrate direkt aus dem Darme, sondern erst nach ihrer Umwandlung zu Glykogen aus dem Vorrate an solchem beziehen. Nahrungsstoffe und Stoffwechsel.

V. Der Bedarf des Menschen an Nahrung unter verschiedenen Verhältnissen.

Die Grösse des täglichen Bedarfes des Menschen an organischen Nahrungsmitteln hat man auf verschiedene Weise zu bestimmen versucht. Einige Forscher haben für eine grosse Anzahl gleichmässig ernährter Individuen, Soldaten, Schiffsvolk, Arbeiter u. a. den täglichen Verbrauch von Nahrungsmitteln berechnet und daraus das Mittel der pro Kopf entfallenden Nährstoffmengen gezogen. Andere haben aus der Menge des Kohlenstoffs und des Stickstoffs in den Exkreten oder aus dem Kraftwechsel der Versuchsperson den täglichen Bedarf an Nahrungsmitteln berechnet. Andere wiederum haben die Menge der Nährstoffe in einem Kostmass berechnet, mit welchem für einen oder für mehrere Tage die fraglichen Individuen im Gleichgewicht zwischen Aufnahme und Ausgabe des Kohlenstoffs und Stickstoffs sich befanden. Endlich haben andere die von Personen verschiedener Gewerbe und Beschäftigungen täglich nach Belieben verzehrten Speisemengen, bei welchen sie sich wohl befanden und vollkommen arbeitstüchtig waren, während einiger Zeit festgestellt und deren Gehalt an organischen Nährstoffen bestimmt. Methoden zur Bestimmung des täglichen Nahrungsbedürfnisses.

Unter diesen Methoden sind einige nicht ganz vorwurfsfrei und andere noch nicht in genügend grossem Massstabe zur Anwendung gekommen. Trotzdem bieten die bisher gesammelten Erfahrungen, teils wegen der grossen Anzahl derselben und teils weil die Methoden zum Teil einander kontrollieren und komplettieren, in vielen Fällen, wenn es um die Feststellung der Kostration verschiedener Klassen von Menschen und dergleichen Fragen sich handelt, gute Anhaltspunkte dar. Wert der Methoden.

Rechnet man die Menge der täglich aufgenommenen Nährstoffe in die Anzahl Kalorien um, welche sie bei der physiologischen Verbrennung liefern, so erhält man einen Einblick in die Summe von chemischer Energie, welche unter verschiedenen Verhältnissen dem Körper zugeführt wird. Hierbei darf man jedoch nicht übersehen, dass die Nahrung nie ganz vollständig resorbiert wird und dass stets unverdaute oder nicht resorbierte Reste derselben mit den Darmausleerungen den Körper verlassen. Die Bruttozahlen der, aus der aufgenommenen Nahrung zu berechnenden Kalorien müssen deshalb nach Rubner um mindestens etwa 8% vermindert werden. Diese Zahl gilt wenigstens, wenn Kalorienwert der Nahrung.

Unvollständige Resorption der Nährstoffe.

der Mensch, was gewöhnlichenfalls zutrifft, bei gemischter Kost etwa 60 p. c. des Eiweisses aus animalischen und etwa 40 p. c. aus vegetabilischen Nahrungsmitteln anfnimmt. Bei mehr einseitig vegetabilischer Nahrung, namentlich wenn diese reich an schwerverdaulicher Zellulose ist, muss man eine wesentlich grössere Menge in Abzug bringen.

Die folgende tabellarische Zusammenstellung enthält einige Beispiele von den Nahrungsmengen, welche von Menschen aus verschiedenen Volksklassen wie unter verschiedenen Verhältnissen aufgenommen werden. In der letzten Kolonne findet man auch die mit oben angedeuteter Korrektion in Kalorien berechnete Energie, welche den fraglichen Nahrungsmengen entspricht. Die Kalorien sind also Nettozahlen, während die Zahlen für die Nährstoffe Bruttozahlen sind.

Kostmass verschiedener Menschen.

	Eiweiss	Fett	Kohlehydrate	Kalorien	
Soldat im Frieden	119	40	529	2784	(Playfair)[1]).
„ , leichter Dienst . .	117	35	447	2424	(Hildesheim).
„ , im Felde	146	46	504	2852	„
Arbeiter	130	40	550	2903	(Moleschott).
„ , in Ruhe	137	72	352	2458	(Pettenkofer und Voit).
Schreiner (40 J.)	131	68	494	2835	(Forster)[2]).
Junger Arzt	127	89	362	2602	„
„ „	134	102	292	2476	„
Arbeiter, Dienstmann (36 J.)	133	95	422	2902	„
Englischer Schmied . . .	176	71	666	3780	(Playfair).
„ Preisfechter . .	288	88	93	2189	„
Bayerischer Waldarbeiter .	135	208	876	5589	(Liebig).
Arbeiter in Schlesien . . .	80	16	552	2518	(Meinert)[3]).
Näherinnen in London . .	54	29	292	1688	(Playfair).
Schwedische Arbeiter . . .	134	79	485	3019	(Hultgren und Landergren)[4]).
Studenten (Japan)	83	14	622	2779	(Eijkmann)[5]).
Ladendiener (Japan) . . .	55	6	394	1744	(Tawara)[5]).

Über die Kostmasse verschiedener Berufsklassen in Amerika liegen sehr zahlreiche und umfassende Untersuchungen vor, die indessen hier nicht Platz finden können und bezüglich deren auf die Zusammenstellung von Atwater[6]) hingewiesen wird.

Nahrungsbedürfnis.

Es ist einleuchtend, dass Personen von wesentlich verschiedenem Körpergewicht, welche unter ungleichen äusseren Verhältnissen leben, einen wesentlich verschiedenen Bedarf an Nahrungsmitteln haben müssen. Es ist also zu erwarten, was auch durch die Tabelle bestätigt wird, dass nicht nur die absolute Menge

[1]) Hinsichtlich der in dieser Tabelle zitierten älteren Arbeiten kann auf Voit in Hermanns Handb., S. 519 hingewiesen werden.

[2]) Ebenda und Zeitschr. f. Biol. **9**.

[3]) Armee- und Volksernährung, Berlin 1880.

[4]) Untersuchung über die Ernährung schwedischer Arbeiter bei frei gewählter Kost, Stockholm 1891.

[5]) Zit. nach Kellner u. Mori in Zeitschr. f. Biol. **25**.

[6]) Report of the Storrs agric. exp. Station Conn. 1891—95 u. 96 und U. S. Depart of Agric. Bull. **53**, 1898.

der aufgenommenen Nahrungsmittel, sondern auch das relative Mengenverhältnis der verschiedenen organischen Nährstoffe bei verschiedenen Menschen recht bedeutende Schwankungen zeigen werden. Allgemein gültige Zahlen für das tägliche Nahrungsbedürfnis des Menschen lassen sich also nicht angeben. Für bestimmte Kategorien von Menschen, wie für Arbeiter, Soldaten usw., lassen sich dagegen Zahlen aufstellen, welche für die Berechnung der täglichen Kostration sich einigermassen verwerten lassen.

Nahrungsbedürfnis.

Auf Grundlage seiner Untersuchungen und einer sehr reichen Erfahrung hat Voit mittlere Zahlenwerte für das tägliche Kostmass des Erwachsenen aufgestellt. Als solches berechnet er

	Eiweiss	Fett	Kohlehydrate	Kalorien
für Männer	118 g	56 g	500 g	2810

wozu jedoch zu bemerken ist, dass diese Angaben auf einen Mann von 70 bis 75 kg Körpergewicht, welcher 10 Stunden täglich mit nicht zu anstrengender Arbeit beschäftigt ist, sich beziehen.

Das Nahrungsbedürfnis mässig arbeitender Frauen dürfte auf etwa $^4/_5$ von dem des arbeitenden Mannes zu veranschlagen sein, und den obigen Zahlen entsprechend könnte man also als tägliches Kostmass bei mässiger Arbeit fordern

	Eiweiss	Fett	Kohlehydrate	Kalorien
für Frauen	94 g	45 g	400	2240

Das Verhältnis des Fettes zu den Kohlehydraten ist hier wie 1 : 8—9. Ein solches Verhältnis kommt auch oft in der Nahrung der ärmeren Volksklassen, welche hauptsächlich von den wohlfeilen aber voluminösen vegetabilischen Nahrungsmitteln leben, vor, während das Verhältnis in der Nahrung der Wohlhabenderen meistens 1 : 3—4 sein dürfte. Es wäre gewiss auch wünschenswert, wenn in den obigen Kostrationen die Menge des Fettes auf Kosten der Kohlehydrate vermehrt werden könnte; eine solche Abänderung lässt sich aber infolge des hohen Preises des Fettes leider nicht immer durchführen.

Nahrungsbedürfnis.

Bei Beurteilung der obigen Zahlen des täglichen Kostmasses darf man übrigens nicht übersehen, dass die Zahlen für die verschiedenen Nährstoffe Bruttozahlen sind. Sie repräsentieren folglich die Menge von Nährstoffen, welche aufgenommen werden muss, und nicht diejenige, welche tatsächlich zur Resorption gelangt. Die Zahlen für die Kalorien sind dagegen Nettozahlen.

Die verschiedenen Nahrungsmittel werden bekanntlich nicht gleich vollständig verdaut und resorbiert, und in vielen Fällen wird die vegetabilische Nahrung weniger vollständig ausgenutzt als die animalische. Dies gilt besonders von dem Eiweiss. Wenn also Voit, wie oben erwähnt, den täglichen Eiweissbedarf eines Arbeiters zu 118 g berechnet, so geht er dabei von der Voraussetzung aus, dass die Kost eine gemischte, animalische und vegetabilische ist, und ferner, dass von den obigen 118 g Eiweiss etwa 105 g tatsächlich resorbiert werden. Mit dieser letztgenannten Zahl stimmen auch — wenn das ungleiche

Menge des resorbierten Eiweisses.

Körpergewicht der verschiedenen Versuchspersonen genügend berücksichtigt wird — die Zahlen gut überein, welche Pflüger und seine Schüler Bohland und Bleibtreu[1]) für die Grösse des Eiweissumsatzes bei Männern bei hinreichender, frei gewählter Kost fanden.

In dem Masse, wie man eine mehr einseitig vegetabilische Nahrung aufnimmt, wird auch regelmässig der Gehalt derselben an Eiweiss kleiner. Die einseitig vegetabilische Kost einiger Völker — wie der Japaner — und der sog. Vegetarier ist deshalb auch schon an sich ein Beweis dafür, dass der Mensch, wenn er überhaupt eine genügende Menge Nahrung erhält, unter Umständen mit bedeutend kleineren Eiweissmengen als den von Voit vorgeschlagenen auskommen kann. Dass man bei genügend reichlicher Zufuhr von stickstofffreien Nährstoffen fast vollständiges oder sogar vollständiges Stickstoffgleichgewicht mit verhältnismässig sehr kleinen Eiweissmengen erreichen kann, geht ausserdem aus den oben besprochenen Untersuchungen von Hirschfeld, Kumagawa und Klemperer, Sivén u. a. (vergl S. 857 und 858) hervor.

Wechseln-der Eiweiss-bedarf.

Wenn man sich vergegenwärtigt, dass die Nahrung verschiedener Völker eine sehr verschiedenartige ist und dass der Mensch also, den äusseren Lebensbedingungen und dem Einflusse des Klimas gemäss, in verschiedenen Ländern eine wesentlich verschiedene Nahrung aufnimmt, so ist es wohl eigentlich nicht auffallend, wenn der an gemischte Kost gewöhnte Mensch einige Zeit mit einer eiweissarmen Kost auskommen kann. An der Fähigkeit des Menschen, einer verschiedenartig zusammengesetzten Nahrung sich anzupassen, wenn die letztere nur nicht zu schwerverdaulich und überhaupt zureichend ist, hat wohl niemand gezweifelt, und man kann nicht bestreiten, dass ein Mensch auch während längerer Zeit mit einer kleineren Eiweissmenge als der von Voit geforderten, 118 g, auskommen kann. So hat O. Neumann[2]) in Selbstversuchen während 746 Tage in 3 Versuchsreihen sein Kostmass zu 74,2 g Eiweiss, 117 g Fett und 213 g Kohlehydrate (= 2367 Bruttokalorien, auf 70 kg bei gewöhnlicher Laboratoriumsarbeit berechnet) festgestellt. Diese Zahlen können jedoch selbstverständlich nicht auf den 70 kg schweren Arbeiter Voits, welcher eine Arbeit, die schwerer als die eines Schneiders und leichter als die eines Schmiedes ist, also z. B. die Arbeit eines Maurers, Zimmermanns oder Tischlers ausführt, übergetragen merden; es liegen aber aus der letzten Zeit sehr umfassende Untersuchungen von Chittenden[3]) vor, welche für die Beurteilung der Grösse des Eiweissbedarfes von grossem Interesse sind. Diese Untersuchungen beziehen sich auf insgesamt 26 Personen, welche während 5—20 Monate bezüglich Lebensweise, Nahrungsaufnahme, Stickstoffausscheidung und Leistungsfähigkeit genau untersucht und beobachtet wurden. Sämtliche Personen waren auf drei Gruppen verteilt. Die erste bestand aus 5 geistig tätigen Universitätsmännern

Eiweiss-bedarf.

[1]) Bohland, Pflügers Arch. **36**; Bleibtreu ebenda **38**.

[2]) Arch. f. Hyg. **45**.

[3]) R. H. Chittenden, Physiological Economy in Nutrition New York 1904.

(4 Dozenten und einem Berufsmann). Die zweite umfasste 13 Soldaten (aus dem Sanitätskorps der Vereinigten Staaten), welche ausser ihrer gewöhnlichen Arbeit während 6 Monate täglich gymnastische Übungen hatten. Die dritte bestand aus 8 Athleten, Studenten, welche in verschiedenen Arten von Sport stark trainiert waren.

Bei allen Versuchspersonen wurde der ursprüngliche N-Gehalt der Nahrung, welcher dem Voitschen Werte entsprach oder zum Teil höher war, allmählich mehr oder weniger stark reduziert. Die Gesamtkalorienzufuhr wurde dabei nicht über das frühere Mass gesteigert, sondern vielmehr in mässigem Umfange vermindert. Sowohl die körperliche wie die geistige Leistungsfähigkeit wurde wiederholt geprüft. Da es nicht möglich ist, die Einzelheiten der Versuche hier anzuführen, mag nur folgendes hervorgehoben werden. Bei einer den Voitschen Zahlen entsprechenden Diät beträgt die Menge des Harnstickstoffes pro Tag rund 16 g, entsprechend einem Gesamteiweissumsatze im Körper von 100 g oder pro kg 1,43 g. Die entsprechenden Zahlen für die drei obigen Gruppen findet man in der folgenden tabellarischen Zusammenstellung, in die ich des Vergleiches halber auch die Zahlen bei dem Voitschen Kostmasse aufgenommen habe. Chittendens Untersuchungen.

	Harnstickstoff		Umgesetztes Eiweiss		Eiweiss pro kg	
	Minim.	Max.	Minim.	Max.	Minim.	Max.
Gruppe 1.	5,69	8,99	35,6	56,19	0,61	0,86
„ 2.	7,03	8,39	43,9	52,44	0,74	0,87
„ 3.	7,47	11,06	46,7	69,10	0,75	0,92
Voits Zahlen	16		100		1,43	

Als Hauptresultat ging aus diesen Untersuchungen hervor, dass bei Zufuhr einer Eiweissmenge, welche bedeutend kleiner als die nach den Voitschen Zahlen geforderte war, ohne Vermehrung der ursprünglichen Kalorienzufuhr und sogar bei Verminderung derselben, die untersuchten Versuchspersonen nicht nur in Stickstoffgleichgewicht verharren, sondern auch bei nicht verminderter sondern regelmässig vermehrter Leistungsfähigkeit in voller Gesundheit verbleiben konnten. Grösse des Eiweissbedarfes.

Nach diesen Untersuchungen, welche über lange Zeiträume sich erstrecken und mit besonderer Sorgfalt ausgeführt sind, kann man nicht länger bestreiten, dass Menschen auf die Dauer mit viel kleineren Eiweissmengen als den nach den Voitschen Zahlen geforderten auskommen können, was übrigens schon durch die an Vegetariern und überwiegend vegetarisch lebenden Völkern gewonnenen Erfahrungen bewiesen ist. Auf der anderen Seite darf man aber nicht vergessen, dass die Voitschen Zahlen ein durchschnittlicher Ausdruck sind, nicht so sehr für die theoretisch geforderte als für die tatsächlich bestehende Ernährungsweise, wie sie infolge von Gewohnheiten, Sitten, Lebensverhältnissen und Klima bei hinreichender Ernährung und freier Wahl derselben seit Jahrhunderten in Mittel- und Nordeuropa sich ausgebildet hat. Eine wissenschaftlich begründete, rationelle Änderung dieser Ernährungsweise dürfte ebenso schwer theoretisch festzustellen wie praktisch durchzuführen sein. Bestimmte, allgemeingültige Standardzahlen für das Nahrungsbedürfnis kann man überhaupt nicht aufstellen, schon aus Grösse des Eiweissbedarfes.

dem Grunde nicht, weil die Verhältnisse in verschiedenen Ländern verschieden sind und sein müssen. So haben die zahlreichen Zusammenstellungen (von Atwater u. a.[1]) von Kostsätzen verschiedener Familien in Amerika die Zahlen 97—113 g Eiweiss für einen Mann ergeben; und es haben ferner die sehr sorgfältigen Untersuchungen von Hultgren und Landergren gezeigt, dass die Arbeiter Schwedens bei mässiger Arbeit und einem mittleren Körpergewicht von 70,3 kg bei frei gewählter Kost täglich rund 134 g Eiweiss, 79 g Fett und 522 g Kohlehydrate aufnehmen. Die hier, bei frei gewählter Kost aufgenommene Eiweissmenge ist also höher als die von Voit geforderte. Auf der anderen Seite hat Lapicque[2]) für die Abyssinier 67 und für Malaien 81 g Eiweiss (pro 70 kg Körpergewicht), also wesentlich niedrigere Werte gefunden.

Verschiedene Kostsätze.

Vergleicht man die Zahlen der Zusammenstellung (S. 874) mit den von Voit für das tägliche Kostmass Arbeitender vorgeschlagenen Normalmittelzahlen, wenn man diese als massgebend betrachten will, so hat es wohl in erster Hand den Anschein, als würde die aufgenommene Nahrung in gewissen Fällen den täglichen Bedarf bedeutend übersteigen, während sie in anderen Fällen dagegen, wie z. B. für die Näherinnen in London, ganz unzureichend sein würde. Einen bestimmten sicheren Schluss in dieser Richtung kann man indessen nicht ziehen, wenn man nicht sowohl das Körpergewicht, wie die von den fraglichen Personen geforderten Leistungen und die übrigen Lebensverhältnisse kennt. Es ist freilich wahr, dass das Nahrungsbedürfnis dem Körpergewichte nicht direkt proportional ist, denn ein kleinerer Körper setzt relativ mehr Substanz als ein grösserer um, und es kann auch ein verschiedener Fettgehalt Verschiedenheiten bedingen; aber es setzt jedoch ein grösserer Körper, welcher eine grössere Masse zu unterhalten hat, eine absolut grössere Stoffmenge als ein kleinerer um, und bei Beurteilung des Nahrungsbedürfnisses muss man deshalb auch stets der Grösse des Körpergewichtes Rechnung tragen. Nach dem von Voit für einen Arbeiter vorgeschlagenen Kostmasse kommen, bei einem Körpergewicht von 70 kg, auf je 1 kg rund 40 Kalorien. Ekholm[3]) berechnete auf Grund seiner Untersuchungen für einen mit Lesen und Schreiben beschäftigten Mann von 70 kg Gewicht 2450 Netto- und 2700 Bruttokalorien, also bezw. 35 und 38,6 Kalorien. Bei einem in gewöhnlichem Sinne ruhenden Menschen wird auch im allgemeinen der Nahrungsbedarf zu rund 30 Kalorien auf je 1 kg berechnet. Als Minimalwerte für den Stoffwechsel im Schlafe und bei möglichst vollständiger Ruhe haben Sondén, Tigerstedt und Johansson[4]) 24—25 Kalorien gefunden.

Körpergewicht und Nahrungsbedürfnis.

[1]) Atwater, Report of the Storrs agric. exp. Station Conn. 1891—1895 und 1896; ferner: Nutritions investig. at the University of Tennesse 1896 u. 97, U. S. Depart of Agric. Bull. **53**, 1898. Vergl. ferner Atwater and Bryant ebenda Bull. **75**; Jaffa ebenda **84**; Grindley, Sammis u. a. ebenda **91**.

[2]) Hultgren u. Landergren l. c.; Lapique, Arch. de Physiol. (5) **6**.

[3]) Skand. Arch. f. Physiol. **11**.

[4]) Sondén u. Tigerstedt, Skand. Arch. f. Physiol. **6**; Johansson ebenda **7**; Tigerstedt, Nord. med. Arkiv. Festb. 1897.

Wie oben mehrfach erwähnt wurde, muss das Nahrungsbedürfnis bei verschiedenen Körperzuständen ein verschiedenes sein. Von solchen Zuständen sind es besonders zwei, welche von grösserer praktischer Bedeutung sind, nämlich Ruhe und Arbeit.

In einem vorigen Kapitel, in welchem die Muskelarbeit besprochen wurde, haben wir gesehen, dass alle Nährstoffe annähernd gleich befähigt sind, dem Muskel als Arbeitsmaterial zu dienen, und dass der Muskel, wie es scheint, denjenigen Nährstoff bevorzugt, welcher ihm in grösster Menge zur Verfügung steht. Als eine natürliche Folgerung hieraus ist zu erwarten, dass die Muskelarbeit zwar eine vermehrte Zufuhr von Nährstoffen überhaupt, aber keine wesentliche Änderung in der Relation derselben, der Ruhe gegenüber, erfordern wird. Ruhe und Arbeit.

Einer solchen Voraussetzung widerspricht anscheinend die allgemein bekannte Tatsache, dass angestrengt arbeitende Individuen — Menschen wie Tiere — einer grösseren Menge Eiweiss in der Nahrung als weniger stark arbeitende bedürfen. Dieser Widerspruch ist indessen nur scheinbar und er rührt wie Voit gezeigt hat, daher, dass angestrengt arbeitende Individuen regelmässig eine stärker entwickelte Muskulatur, eine grössere Fleischmasse, zu unterhalten haben. Aus diesem Grunde muss ein kräftiger Körperarbeiter mit der Nahrung eine grössere Eiweissmenge als eine weniger angestrengt arbeitende Person aufnehmen. Hierzu kommt noch, dass die eiweissreiche Kost oft eine konzentrierte, wenig voluminöse ist, und ferner, dass es in vielen Fällen von Trainierung auch darauf ankommt, eine möglichst wenig fettbildende Kost zu wählen. Eiweissbedarf Arbeitender.

Vergleicht man den Nahrungsbedarf in Arbeit und Ruhe, wie er aus anderen, leichter zu kontrollierenden Erfahrungen hervorgeht, so findet man auch im allgemeinen die obige Folgerung bestätigt. Ein Beispiel hierfür liefert die Verpflegung der Soldaten im Frieden und im Felde. Um dieselbe zu beleuchten, werden hier folgende, aus den Detailangaben für mehrere Länder[1]) berechnete Mittelzahlen angeführt.

	A. Friedensportion.			B. Kriegsportion.		
	Eiweiss	Fett	Kohleh.	Eiweiss	Fett	Kohleh.
Minimum	108	22	504	126	38	484
Maximum	165	97	731	197	95	688
Mittel	130	40	551	146	59	557

Kostmass der Soldaten.

Aus den obigen Mittelzahlen erhält man also folgende Zahlen für die tägliche Kostration

	Eiweiss	Fett	Kohlehydrate	Kalorien
Im Frieden	130	40	551	2900
„ Kriege	146	59	557	3250

[1]) Deutschland, Österreich, Schweiz, Frankreich, Italien, Russland und die Vereinigten Staaten Nordamerikas. Ob diese Zahlen durch in der letzten Zeit eingeführte Veränderungen in den verschiedenen Ländern vielleicht etwas abgeändert werden müssen, hat Verf. sich nicht bekannt.

Rechnet man das Fett in die äquivalente Menge Stärke um, so wird die Relation des Eiweisses zu den stickstofffreien Nährstoffen.

Kostmass der Soldaten.

Im Frieden = 1 : 4,97
„ Kriege = 1 : 4,79

Die Relation ist also in beiden Fällen fast dieselbe. Zu einem ähnlichen Resultate kommt man, wenn man von den Zahlen Voits für die Soldaten bei *a* Manöver (starke Arbeit) und *b* im Kriege (angestrengte Arbeit) ausgeht

	Eiweiss	Fett	Kohlehydrate	Kalorien
a	135	80	500	3013
b	145	100	500	3218

Die Relation ist hier, wenn das Fett in Stärke umgerechnet wird, in beiden Fällen dieselbe oder gleich 1 : 5.

Berechnet man den Bruchteil der ganzen Kalorienzufuhr, welcher auf jede Gruppe der Nährstoffe fällt, so findet man, dass davon auf das Eiweiss sowohl in der Ruhe wie bei mässiger und angestrengter Arbeit 16—19 p. c. kommen. Für das Fett und die Kohlehydrate sind die Schwankungen grösser; die Hauptmenge der Kalorien kommt aber regelmässig auf die Kohlehydrate. Von den Gesamtkalorien kommen nämlich 16—30 p. c. auf das Fett und 50—60 p. c. auf die Kohlehydrate.

Verteilung der Kalorien.

Wie bedeutend der Nahrungsbedarf für Arbeitende werden kann, geht schon aus den in der Tabelle S. 874 mitgeteilten Zahlen für Waldarbeiter in Bayern hervor. Ein Bedarf von mehr als 4000 Kal. kommt nicht selten vor, und bei sehr angestrengter Arbeit kann der Bedarf sogar auf 7000 Kal. steigen (Atwater und Bryant, Jaffa)[1]).

Wie eine grössere Arbeit eine Vermehrung der absoluten Nahrungsmenge erfordert, so muss umgekehrt die Menge der Nahrung, wenn man auf die Leistungsfähigkeit geringere Ansprüche stellt, herabgesetzt werden können. Die Frage, inwieweit dies geschehen kann, ist mit besonderer Rücksicht auf die Kostsätze in Gefängnissen und in Altersversorgungsanstalten von Bedeutung. Als Beispiele solcher Kostsätze werden hier folgende Zahlen mitgeteilt:

Kostsätze in Gefängnissen und Versorgungsanstalten.

	Eiweiss	Fett	Kohlehydrate	Kalorien	
Gefangene (nicht arbeitende)	87	22	305	1667	(Schuster)[2])
„ „ „	85	30	300	1709	(Voit)
Pfründner	92	45	332	1985	(Forster)[3])
Pfründnerinnen	80	49	266	1724	„

Die in der Tabelle angeführten Zahlen von Voit sind von ihm als niederste Sätze für nicht arbeitende Gefangene gefordert worden. Als unterste Kostsätze für alte, nicht arbeitende Leute fordert er:

	Eiweiss	Fett	Kohlehydrate	Kalorien
Für Männer	90	40	350	2000
„ Frauen	80	35	300	1723

[1]) Vergl. Fussnote 1, S. 878.

[2]) Vergl. Voit, Unters. der Kost, München 1877, S. 142. Vergl. ferner Hirschfeld, Malys Jahresb. **30**.

[3]) Bei Voit, Untersuchung der Kost, S. 186.

Bei Berechnung der täglichen Kostsätze gilt es in den meisten Fällen zu ermitteln, wieviel von den verschiedenen Nährstoffen dem Körper täglich zugeführt werden muss, damit er auf seinem stofflichen Bestande für die Dauer erhalten werde und die von ihm geforderte Arbeit leisten könne. In anderen Fällen kann es sich darum handeln, den Ernährungszustand des Körpers durch eine passend gewählte Nahrung zu verbessern; aber es gibt auch Fälle, in welchen man umgekehrt durch unzureichende Nahrung eine Abnahme der Körpermasse und des Körpergewichtes erzielen will. Dies ist besonders bei Bekämpfung der Fettsucht der Fall. Sämtliche zu diesem Zwecke vorgeschlagenen Diätkuren sind tatsächlich auch Hungerkuren, wie man bei einer Prüfung der solchen Diätkuren zugrunde gelegten Kostmasse leicht finden wird. Verschiedene Nahrung.

Tab. I. Nahrungsmittel[1]).

1. Animalische Nahrungsmittel	1000 Teile enthalten						Verhältnis von 1 : 2 : 3		
	1 Eiweiss und Extraktivstoffe	2 Fett	3 Kohlehydrate	4 Asche	5 Wasser	6 Abfälle	1	: 2	: 3
a) Fleisch ohne Knochen:									
Fettes Rindfleisch[2])	183	166		11	640		100	90	0
Mittelfettes Rindfleisch	196	98		18	688		100	50	0
Rindfleisch (Beaf)[2])	190	120		18	672		100	63	0
Mittelfettes gesalzenes Rindfleisch	218	115		117	550		100	53	0
Kalbfleisch	190	80		13	717		100	42	0
Pferdefleisch, gesalzen u. geräuchert	318	65		125	492		100	20	0
Geräucherter Schinken	255	365		100	280		100	143	0
Schweinefleisch, gesalzen und geräuchert[3])	100	660		40	130		100	660	0
Fleisch von Hasen	233	11		12	744		100	5	0
„ „ fetten Haushühnern	195	93		11	701		100	48	0
„ „ Rebhühnern	253	14		14	719		100	6	0
„ „ Wildenten	246	31		12	711		100	13	0
b) Fleisch mit Knochen:									
Fettes Rindfleisch[2])	156	141		9	544	150	100	90	0
Mittelfettes Rindfleisch[2])	167	83		15	585	150	100	49	0
Schwach gesalzenes Rindfleisch	175	93		85	480	167	100	53	0
Stark gesalzenes Rindfleisch	190	100		100	430	180	100	53	0
Hammelfleisch, sehr fett	135	332		8	437	88	100	246	0
„ mittelfett	160	160		10	520	150	100	100	0
Schweinefleisch, frisch, fett	100	460		5	365	70	100	460	0
„ gesalzen, fett	120	540		60	200	80	100	450	0
Geräucherter Schinken	200	300		70	340	90	100	150	0
c) Fische:									
Flussaal, frisch (ganze Fische)	89	220		6	352	333	100	246	0
Lachs „ „ „	121	67		10	469	333	100	56	0
Strömling „ „ „	128	39		11	489	333	100	31	0
Scholle „ „ „	145	14		11	580	250	100	9	0

[1]) Die in dieser Tabelle aufgeführten Zahlen sind der Hauptsache nach teils den Zusammenstellungen von ALMÉN und teils den von KÖNIG entlehnt. Als „Abfälle" werden hier diejenigen Teile der Nahrungsmittel bezeichnet, welche bei der Zubereitung der Speisen verloren gehen oder überhaupt vom Körper nicht ausgenutzt werden. Als solche sind also z. B. Knochen, Haut, Eierschalen und bei den vegetabilischen Nahrungsmitteln die Zellulose zu nennen.

[2]) Fleisch, wie es in Schweden gewöhnlich auf dem Markte gekauft wird.

[3]) Schweinefleisch, hauptsächlich von Brust- und Bauchteilen, wie es in der „Trockenportion" der Soldaten in Schweden vorkommt.

	1000 Teile enthalten						Verhältnis von 1 : 2 : 3		
	1	2	3	4	5	6	1	: 2	: 3
Flussbarsch, frisch (ganze Fische) .	100	2		8	440	450	100	2	0
Dorsch „ „ „ .	86	1		8	455	450	100	1	0
Hecht „ „ „ .	82	1		6	461	450	100	1	0
Hering, gesalzener „ „ .	140	140		100	280	340	100	100	0
Strömling, gesalzener „ „ .	116	43		107	334	400	100	37	0
Lachs (Seitenstücke), gesalzen . .	200	108		132	460	100	100	54	0
Kabeljau (gesalzener Schellfisch) .	246	4		178	472	100	100	1	0
Stockfisch (getrockneter Leng) . .	532	5		106	257	100	100	1	0
„ (getrockneter Dorsch). .	665	10		59	116	150	100	1	0
Fischmehl von Gadusarten . . .	736	7		87	170		100	1	0
d) Innere Organe (frisch).									
Gehirn	116	103		11	770		100	89	6
Leber von Rindern	196	56	11	17	720		100	28	0
Herz von Rindern	184	92		10	714		100	50	0
Herz und Lungen von Hammeln .	163	106		10	721		100	65	0
Niere von Kälbern	221	38		13	728		100	17	0
Zunge von Ochsen (frisch) . . .	150	170		10	670		100	113	0
Blut verschiedener Tiere (Mittelzahlen)	182	2		9	807		100	1	0
e) Andere animalische Nahrungsmittel.									
Mettwurst (sog. Soldatenmettwurst)	190	150		50	610		100	79	0
Mettwurst (zum Braten)	220	160		55	565		100	73	0
Butter	7	850	7	15	119		100	12100	100
Schweineschmalz	3	990			7		100	33000	0
Fleischextrakt	304			175	217				
Kuhmilch (volle (Milch)	35	35	50	7	873		100	100	143
„ (abgerahmte Milch) . .	35	7	50	7	901		100	20	143
Buttermilch	41	9	38	7	905		100	22	93
Rahm	37	257	35	6	665		100	695	95
Käse (Fettkäse)	230	270	40	60	400		100	117	17
„ (Magerkäse)	334	66	50	50	500		100	19	15
Molkenkäse (Mysost) mager . . .	89	70	456	56	329		100	79	512
Hühnereier (ganze Eier)	106	93	4	8	654	135	100	88	4
„ (ohne Schalen) . . .	122	107	5	10	756		100	88	4
Eidotter	160	307		13	520		100	192	0
Eierweiss	103	7	7	8	875		100	7	7
2. Vegetabilische Nahrungsmittel.									
Weizen (Samen)	123	17	676	18	140	26	100	14	549
Weizenmehl (fein)	110	10	740	8	120	12	100	11	654
„ (sehr fein)	92	11	768	3	120	6	100	12	835
Weizenkleie	150	39	439	50	130	192	100	26	292
Weizenbrot (frisch)	88	10	550	17	330	5	100	11	625
Nudeln	90	3	768	8	131		100	3	853
Roggen (Samen)	115	17	688	18	140	22	100	15	600
Roggenmehl	115	15	720	20	110	20	100	13	626
Roggenbrot (trocken)	114	20	725	15	110	16	100	18	634
Roggenbrot (frisch, gröberes) . .	77	10	480	16	400	17	100	14	623

	1000 Teile enthalten						Verhältnis von 1 : 2 : 3		
	1	2	3	4	5	6	1	: 2	: 3
Roggenbrot (frisch, feineres)	80	14	514	11	370	11	100	18	634
Gerste (Samen)	111	21	654	26	140	48	100	19	589
Gerstengraupen	110	10	720	7	146	7	100	9	654
Hafer (Samen)	117	60	563	30	130	100	100	51	481
Hafergraupen	140	60	660	20	100	20	100	43	471
Mais	101	58	656	17	140	28	100	57	662
Reis (entschälter Kochreis)	70	7	770	2	146	5	100	19	1100
Schminkbohnen	232	21	537	36	137	37	100	9	231
Erbsen (gelbe oder grüne, trocken)	220	15	530	25	150	69	100	7	240
Erbsenmehl (fein)	270	15	520	25	125	45	100	6	192
Kartoffeln	20	2	200	10	760	8	100	10	1030
Kohlrüben	14	2	74	7	893	10	100	14	529
Möhren (gelbe Rüben)	10	2	90	10	873	15	100	20	900
Blumenkohl	25	4	50	8	904	9	100	16	200
Weisskraut	19	2	49	12	900	18	100	11	258
Schnittbohnen	27	1	66	6	888	12	100	4	244
Spinat	31	5	33	19	908	8	100	16	106
Kopfsalat	14	3	22	10	944	7	100	21	157
Gurken	10	1	23	4	956	6	100	10	230
Radischen	12	1	38	7	934	8	100	8	317
Essbare Pilze, frisch (Mittelzahlen)	32	4	60	9	877	18	100	12	188
„ „ lufttrocken (Mittelzahlen)	219	25	412	61	160	123	100	12	188
Äpfel und Birnen	4		130	3	832	31	100		3250
Verschiedene Beeren (Mittelzahlen)	5		90	6	849	50	100		1800
Mandeln	242	537	72	29	54	66	100	222	30
Kakao	140	480	180	50	55	95	100	243	129

Tab. II. Malzgetränke.

1000 Gewichtsteile enthalten	Wasser	Kohlensäure	Alkohol	Extrakt	Eiweiss	Zucker	Dextrin	Säure	Glyzerin	Asche
Porter	871	2	54	76	7	13	—	3	—	4
Bier (Schwedisches „Sötöl“)	887		28	—	15	65		—	—	5
Bier (Schwedisches Exportbier)	885		32	—	7	73		—	—	3
Schenkbier	911	2	35	55	8	10	31	2	2	2
Lagerbier	903	2	40	58	4	7	47	1,5	2	2
Bockbier	881	2	47	72	6	13	—	1,7	—	3
Weissbier	916	3	25	59	5	—	—	4	—	2
Schwedisches „Svagdricka“	945	—	22	—	7	23		—	—	3

Tab. III. Weine und andere alkoholische Getränke.

1000 Gewichtsteile enthalten	Wasser	Alkohol Vol. p. m.	Extrakt	Zucker	Säure und Weinstein	Glyzerin	Asche	Kohlensäure Vol. p. m.
Bordeauxweine	883	94	23	6	5,9		2,0	
Rheingauweissweine	863	115	23	4	5,0		2,0	
Champagner	776	90	134	115	6,0	1,0	1,0	60—70
Rheinwein, moussierend	801	94	105	87	6,0	1,0	2,0	
Tokayer	808	120	72	51	7,0	9,0	3,0	
Sherry	795	170	35	15	5,0	6,0	5,0	
Portwein	774	164	62	40	4,0	2,0	3,0	
Madeira	791	156	53	33	5,0	3,0	3,0	
Marsala	790	164	46	35	5,0	4,0	4,0	
Schwedischer Punsch	479	263		332				
Branntwein		460						
Französischer Kognak		550						
Liköre		442—590		260—475				

Nachträge[1].

Ad S. 63. Nach Untersuchungen von Hudson (Journ. Amer. Chem. Soc. 1908) gilt auch für die Invertierung des Rohrzuckers durch Enzym die Formel einer monomolekularen Reaktion. Die abweichenden Resultate früherer Forscher beruhen auf einer störenden Einwirkung der Multirotation der Glukose. Hudsons Resultate sind von Euler bestätigt worden (Pflanzenchemie S. 80).

Invertierung von Rohrzucker

Ad S. 78. Über die verschiedenen Bindungsformen des Stickstoffes in den Proteinen haben Osborne, Leavenworth und Brautlecht Untersuchungen an Pflanzenproteinen ausgeführt (Amer. Journ. of Physiol. **23**). Die Abspaltung von Ammoniak bei der Säurehydrolyse der Proteine ähnelt so sehr der Ammoniakabspaltung aus Asparagin, dass schon hierdurch die Bindung der NH_2-Gruppe an einer Karboxylgruppe in den Proteinen sehr wahrscheinlich wird. Eine solche Annahme wird auch gestützt durch den Parallelismus, welcher in den meisten untersuchten Proteinen zwischen der gefundenen Ammoniakmenge und der Menge der zweibasischen Aminosäuren, Asparagin- und Glutaminsäure, sich vorfand. Das bei der Hydrolyse durch Alkalilauge abgespaltene Ammoniak entsprach in den untersuchten Proteinen nahezu der Summe des durch Säurehydrolyse abgespaltenen Ammoniaks und der Hälfte des Argininstickstoffes. Da keine anderen, bisher bekannten Spaltungsprodukte der Proteine bei alkalischer Hydrolyse Ammoniak liefern, finden die Verff. es unwahrscheinlich, dass die Proteine Stickstoff in irgend einer anderen, in Ammoniak leicht umwandelbaren Form enthalten. Sie bestimmten ferner auf der einen Seite die Mengen der drei Hexonbasen und auf der anderen die Menge des durch Phosphorwolframsäure fällbaren Stickstoffes (den letzteren nach der ein wenig abgeänderten Methode von Hausmann). Sie fanden hierbei eine so gute Übereinstimmung zwischen dem fällbaren Stickstoffe und demjenigen der Hexonbasen, dass sie das Vorkommen von anderen basischen Hydrolyseprodukten als unwahrscheinlich betrachten.

Verteilung des Stickstoffes in Proteinen.

---

[1]) Diese Nachträge enthalten einen kurzen Bericht einiger Arbeiten, die erst nach dem Abschlusse des Manuskriptes der einzelnen Kapitel dem Verfasser (vor dem 15. Juli d. J.) zugänglich oder bekannt geworden sind und welche zur Berichtigung oder Vervollständigung der entsprechenden Stellen im Texte dienen sollen.

Upsala, Oktober 1909. O. H.

Ad S. 107 und 156. In dem eben zitierten Aufsatze teilen die Verff. (Osborne und Mitarbeiter) mit, dass der in einer früheren Arbeit angeführte, sehr hohe Wert für den Arginingehalt des Exzelsins, nämlich rund 16 p. c., von einem Rechenfehler herrührt und zu hoch ist. Der richtige Wert ist 14,14 p. c.; und die Angabe im Texte (S. 107), dass das Exzelsin reicher an Arginin als irgend ein Histon ist, muss dementsprechend berichtigt werden. Exzelsin.

Ad S. 143. Entgegen der Angabe von Kutscher, dass das Kasein bei der Hydrolyse mit Schwefelsäure viel weniger Glutaminsäure als bei Hydrolyse mit Salzsäure liefert, haben Skraup und Türk (Monatsh. f. Chem. **30**) bei der Hydrolyse von Kasein mit 33 %iger Schwefelsäure im Kochen während 18 Stunden ungefähr dieselbe Menge Glutaminsäure wie bei 6-stündigem Kochen mit rauchender Salzsäure erhalten, nämlich 20,3, bezw. 22,3 p. c. Glutaminsäurechlorhydrat. Proteinhydrolyse.

Ad S. 166. Das von Mayeda (Zeitschr. f. physiol. Chem. **58**) dargestellte Amyloidprotein, welches durch Lösung in Barytwasser gereinigt worden war, enthielt keine Chondroitinschwefelsäure. Es lieferte Histidin und verhielt sich, im Gegensatz zu dem von Neuberg untersuchten Amyloid, nicht wie ein Histon. Der Gehalt an Hexonbasen war nicht grösser als in den Proteinen des normalen Organes. Dieses Amyloidprotein lieferte ebensowenig wie die amyloiddegenerierten Gewebe überhaupt etwas Histopepton, und für die Annahme eines histonartigen oder basenreichen Charakters des Amyloidproteins lagen keine Gründe vor. Amyloid.

Ad S. 176. Levene und Jacobs haben (Ber. d. d. chem. Gesellsch. **42** S. 335) durch Erhitzen von inosinsaurem Baryum auf 125—130° C das von Haiser und Wenzel gefundene Inosin (vergl. S. 547) unter Abspaltung von Phosphorsäure erhalten. Sie sehen hierin einen weiteren Beweis für ihre Ansicht, dass im Inosinsäuremoleküle das Purin glukosidartig an Zucker gebunden ist und die Phosphorsäure esterartig an einem Hydroxyl des Zuckers steht. Ebenso wie Haiser und Wenzel, welche die Pentose der Inosinsäure für d-Lyxose halten (Monath. f. Chem. **30**), erklären Levene und Jacobs, entgegen den Befunden von Neuberg, dass die Pentose nicht l-Xylose sein kann, und in einem späteren Aufsatze (Ber. d. d. chem. Gesellsch. **42** S. 2474) behaupten sie, dass sie d-Ribose ist. Diese Pentose glaubt Levene auch aus anderen Nukleinsäuren erhalten zu haben. Neuberg (ebenda S. 2806) hält dagegen seine Meinung von der Natur der von ihm isolierten Pentose aufrecht. Er lässt es allerdings offen, ob es Nukleinsäuren mit d-Ribose gibt, was wohl möglich wäre, findet dies aber durch die Arbeiten von Levene nicht sicher bewiesen. Nukleinsäurepentosen.

Ad S. 177. Die Hefenukleinsäure hat nach Levene (Bioch. Zeitschr. **17**) die wahrscheinliche Formel $C_{38}H_{50}N_{15}P_4O_{29}$. Die Pentose soll nicht l-Xylose, sondern d-Ribose sein. Aus dieser Säure hat er mit Jacobs (Ber. d. d. chem. Gesellsch. **42** S. 2477 und 2703) „Guanosin“ und „Adenosin“ dargestellt. Diese zwei Stoffe sind dem Inosin analog gebaute „Nukleoside“, welche also Pentose und die dem Namen entsprechende Purinbase enthalten. Alle drei Nukleoside Inosin, Guanosin Nukleoside.

und Adenosin sind linksdrehend. Die Guanylsäure besteht nach Levene und Jacobs (ebenda **42**, S. 2469) aus einer Verbindung zwischen Phosphorsäure und dem Nukleoside Guanosin, $C_{10}H_{13}N_5O_5$, welches eine glukosidähnliche Verbindung zwischen Guanin und Pentose (d-Ribose) ist.

Purinbasen.

Ad S. 180. Hans Fischer hat gefunden (Zeitschr. f. physiol. Chem. **60**), dass die Verbindungen der Purinbasen mit Diazokörpern Azofarbstoffe sind und dass der Eintritt der Diazogruppe bei 8 stattfindet. Die in der 8-Stellung substituierten Purinbasen kuppeln nun mit Diazokörpern ebensowenig wie die in 7-Stellung substituierten, und Fischer zieht deshalb, entgegen der Ansicht von Burian, den Schluss, dass im Nukleinsäuremoleküle, welches ebenfalls nicht mit Diazokörpern unter Farbstoffbildung reagiert, die Purinbasen ebensowohl bei Stellung 8 wie bei Stellung 7 gebunden sein können.

Cholin.

Ad S. 236. Bezüglich der blutdruckerniedrigenden Wirkung des Cholins und seiner anregenden Wirkung auf gewisse Sekretionen ist zu bemerken, dass nach G. Modrakowski (Pflügers Arch. **124**) diese Wirkungen nicht dem reinen Cholin zukommen, sondern wahrscheinlich von Verunreinigung mit sehr kleinen Mengen einer anderen, stark wirkenden Substanz herrühren. Das Cholin zersetzt sich sehr leicht und wird deshalb leicht verunreinigt. Ebenso dürfte das aus Geweben isolierte Cholin leicht verunreinigt werden, und die im Texte S. 236 und 471 (über das Sekretin) gemachten Angaben über die physiologische Bedeutung des Cholins sind also einer weiteren Prüfung bedürftig.

Bau des Hämatins.

Ad S. 279. Über die Konstitution des Hämatins und den Ursprung der Küsterschen Hämatinsäure hat O. Piloty (Annal. d. Chem. u. Pharm. **366**) wichtige Untersuchungen veröffentlicht. Durch Erwärmen von Hämatoporphyrin mit Salzsäure und Zinnchlorür erhielt er drei Produkte, nämlich Hämopyrrol, Hämopyrrolkarbonsäure und Desoxyhämatoporphyrin. Das Hämopyrrol scheint ein einheitliches Produkt zu sein und wird als β-Methyl-β^1-n-Propylpyrrol aufgefasst. Die Hämatinsäure entsteht nicht aus dem Hämopyrrol, sondern ihre Muttersubstanz ist die kristallisierende Hämopyrrolkarbonsäure, $C_9H_{13}NO_2$, welche bei der Reduktion des Hämatoporphyrins neben dem Hämopyrrol gebildet wird und welche durch Oxydation in Hämatinsäure, $C_8H_9NO_4$, übergeht. Das Desoxyhämatoporphyrin, $C_{34}H_{38}N_4O_5$, welches von dem Hämatoporphyrin durch den Mindergehalt von einem Atom Sauerstoff sich unterscheidet, liefert bei weiterer Reduktion nebeneinander Hämopyrrol, Hämopyrrolkarbonsäure und Hämatopyrrolidinsäure. Die letzgenannte, die noch nicht rein erhalten wurde, liefert ihrerseits bei weiterer Spaltung und Oxydation Hämatinsäure und ein piperidinartig riechendes, basisches Öl. Diese Untersuchungen, durch welche die Muttersubstanz der Hämatinsäure bekannt geworden ist, sind im Einklange mit der Beobachtung Küsters, dass ein Teil der Hämatinsäure verhältnismässig leicht, ein anderer Teil dagegen schwieriger und mehr allmählich abgespaltet wird. Dagegen sind sie vorläufig nicht mit der im Texte S. 279 erwähnten Annahme Küsters zu vereinbaren, derzufolge im Hämatin eine Gruppe enthalten sein soll, welche leicht in Hämatinsäure aber nicht in

Hämopyrrol übergeht, und eine andere, welche sowohl Hämatinsäure wie Pyrrol liefert.

Ad S. 311. Nachdem Michaelis und Rona in den Erythrozyten des Hundeblutes einen Gehalt an Zucker nachgewiesen hatten, haben sie diese Frage weiter verfolgt und sie haben (Bioch. Zeitschr. **18**) gefunden, dass beim Menschen in Fällen von Diabetes mellitus die Erhöhung des Zuckergehaltes im Blute sowohl die Blutkörperchen wie das Plasma betrifft, und dass Ähnliches auch beim Hunde bei alimentärer Glykosurie der Fall ist. A. Hollinger (Bioch. Zeitschr. **18**) hat ferner gefunden, dass beim Menschen bei normalem Zuckergehalt Blutplasma und Formbestandteile annähernd oder völlig gleich zuckerhaltig sind und dass in der Mehrzahl der untersuchten Fälle von Hyperglykämie die Blutkörperchen stärker als das Serum an dem abnorm hohen Zuckergehalte beteiligt waren. Da die Blutkörperchen des gelassenen Blutes für Zucker impermeabel sind, was Michaelis und Rona durch besondere Versuche noch weiter bestätigt haben, ist die Ursache der Permeabilität der Blutkörperchen in vivo noch zu erforschen. Blutzucker.

Ad S. 348. In Fortsetzung der Untersuchungen von Grossenbacher hat R. Zimmermann (Bioch. Zeitschr. **17**) gefunden, dass entmilzte Hunde auch 10—11 Monate nach der Entmilzung mehr Eisen als normale Hunde ausscheiden, woraus folgt, dass auch nach so langer Zeit eine Kompensation dieser Stoffwechselstörung nicht eingetreten ist. Für die Verarbeitung des künstlich zugeführten Eisens scheint die Milz von geringer Bedeutung zu sein. Durch Pyrodin (Azetylphenylhydrazin) bewirkter Blutkörperchenzerfall steigert die Ausscheidung von Eisen sowohl bei normalen wie bei entmilzten Hunden, bei den letzteren jedoch in höherem Grade. Bei experimentell durch ungenügende oder fehlende Eiweissernährung bewirktem Zerfall von Körpersubstanz ist ebenfalls die Eisenausscheidung stark gesteigert, und zwar unvergleichlich stärker beim entmilzten als beim normalen Tiere. Dies spricht zugunsten der Ansicht von Asher, dass die Milz ein Organ ist, welches das beim Zerfall von eisenhaltigem Körpermaterial freiwerdende Eisen verarbeitet. Milz und Eisenstoffwechsel.

Ad S. 363. Bei ihren chemischen Studien über die Entwickelung des Schweineembryos haben Mendel und Leavenworth (Amer. Journ. of Physiol. **20**) sowohl den Glykogengehalt des ganzen Embryos wie den der Leber, der Muskeln und der Skelettbildungen bestimmt, und sie gelangten dabei zu der schon von anderer Seite ausgesprochenen Ansicht, dass ein reichlicher Glykogengehalt nicht, wie man aus älteren Untersuchungen geschlossen hat, etwas für die embryonalen Bildungen und die rasch sich entwickelnden Gewebe Charakteristisches ist. Sie fanden ferner, wie schon früher Bernard, dass die Leber in der früheren Periode des Embryonallebens kein Glykogen enthält. Glykogen beim Embryo.

Ad S. 471. Die Ansicht von Popielski, dass das Sekretin kein spezifischer Bestandteil des Darmes ist, hat dieser Forscher durch fortgesetzte Untersuchungen weiter erhärtet (Pflügers Arch., **128**). Durch Einführung von Darmextrakt in den Tierkörper wird der Blutdruck plötzlich und sehr stark

herabgesetzt, das Blut wird ungerinnbar, und es tritt Sekretion von Speichel, Tränen, Pankreassaft, Magensaft und Galle (nicht konstant) auf. Dieselben Wirkungen werden aber auch durch Injektion von wässerigen Auszügen anderer Organe hervorgerufen, und die Wirkung rührt nicht von Cholin sondern von einer besonderen Substanz, die er Vasodilatin nennt und welche auch im Witte-Pepton vorkommt, her. Die Albumosen und Peptone sind an und für sich ohne Wirkung, und die Ansicht von Pick und Spiro (S. 306), dass ihre Wirkung auf die Blutgerinnung von einer verunreinigenden Substanz, einem Peptozym, herrührt, scheint also richtig zu sein. Popielski und Panek haben auch eine Methode zur Darstellung des Vasodilatins angegeben (Pflügers Arch. **128**).

Vasodilatin.

Ad S. 573. Aus Menschenhirn hat Falk (Biochem. Zeitschr. **16**) ein Phosphatid dargestellt, welches im wesentlichen als Kephalin sich verhielt und auch die nicht näher charakterisierbare Kephalinsäure lieferte. Bemerkenswert ist der auffallend hohe Stickstoffgehalt, nämlich als Mittel in dem einen Präparate 2,905 und in dem anderen 2,76 p. c. Der Gehalt an Phosphor war 3,28 bezw. 3,16 p. c. Die Relation P:N ist dementsprechend auch rund gleich 1:2. Die isolierte Substanz würde also ein Diamidophosphatid sein, während das bisher untersuchte Kephalin ein Monoamidophosphatid war. Unter solchen Umständen dürfte es wohl — die Reinheit und chemische Individualität der isolierten Substanz vorausgesetzt — nicht berechtigt sein, dieselbe, wie Falk tut, als Kephalin zu bezeichnen; auf der anderen Seite bleibt es aber auch fraglich, ob man, wie dies im Texte (S. 234) geschehen ist, dem Kephalin einen Platz unter den Lezithinen einräumen kann.

Kephalin.

Ad S. 667. Als weitere Stütze für die von Jones und Mitarbeitern angenommene Nichtidentität der Adenase und Guanase kann daran erinnert werden, dass Mendel und Mitchell (Amer. Journ. of Physiol. **20**) in der Leber des Schweineembryos zwar Adenase, aber keine Guanase nachweisen konnten.

Desamidasen.

Sach-Register.

Aal; Fleisch 568; Serum 239, 306.
Abietinsäure 418.
Abiurete Verdauungsprodukte 130, 487, 499.
Abnutzungsquote 859.
Absorption 49, 800, 801.
Absorptionsverhältnis der Blutfarbstoffe 286.
Acholie, pigmentäre 410.
Achillessehne; Zusammensetzung 517.
Achroodextrin 218, 429.
Achsenzylinder 573.
ADAMKIEWICZ-HOPKINS Reaktion 98, 99, 152.
Adaptation der Drüsen 424, 425, 431, 434, 467, 468.
ADDISONsche Krankheit 352, 354.
Adenase 16, 180, 345, 346, 667, 890.
Adenosin 887.
Adenin 178—180, 184, im Harne 675.
Adenylsäure 176.
Aderlässe; Wirkung auf Blut 312, 319, 321.
Adialysable Harnbestandteile 715.
Adipocire 531.
Adrenalin 236, 352, 353; Beziehung zur Glykosurie 354, 376, zur Melaninbildung 354, 793.
Adsorption 49, 50—52, 70, 94.
Aegagropilae 497.
Äpfelsäure; Verhalten im Tierkörper 641, 731.
Aerotonometrie 813.
Äthal 228.
Äther; Wirkung auf Blut 262, auf Eiweiss 95, auf Absonderungen 435, 462, auf Muskeln 558.
Ätherschwefelsäuren; in der Galle 391, 406, 408; im Harne 488, 686—695, 739, 797; im Schweisse 797; Synthese in der Leber 355.
Äthylalkohol; Entstehung durch Gärung, 9, 195, 202, 205, 381, 382, 553; im Darme 486; Übergang in die Milch 636; Verhalten im Tierkörper 733, 863; Wirkung auf Eiweiss 94—96, auf Absonderungen 433, 435, 449, 454, 472, auf Muskeln 558, auf die Pepsinverdauung 443, auf den Stoffwechsel 863; Kalorienwert 829, 863; Nährwert 863.
Äthylbenzol; Verhalten im Tierkörper 736.
Äthylenglykol; Glykogenbildung 367.
Äthylidenmilchsäure 551; s. im übrigen die verschiedenen Milchsäuren.
Äthylmerkaptan; Verhalten im Tierkörper 733.
Äthylschwefelsäure; Verhalten im Tierkörper 733.
Äthylsekretin 472.
Äthylsulfid; aus Eiweiss 80; Verhalten im Tierkörper 733.
Agglutination und Agglutinine 71, 261, 303.
Akrit 201.
Akrolein 223, 227.
Akrosen 201.
Aktiniochrom 793.
Akzeptor 6, 7.
Alanin 84, 105, 113, 122, 137, 142, 385, 554, 731.
Alanylalanin 89, 481.
Alanylalaninglyzin 87.
Alanylglyzin 87, 481.
Alanylleuzin 87, 89, 481.
Albamin 210.
Albumin 91, 101, 102; im Harne 745, 747; s. im übrigen die Eiweissstoffe.
Albuminate 91, 102, 123, 124; in der Milz 346.
Albumine 91, 101, 102, 105; s. die verschiedenen Albumine.
Albuminoide, s. Albumoide.
Albuminose 590.
Albuminurie 729, 742, alimentäre 498.
Albumoide 91, 110—123, 521, 585.
Albumosen 80, 81, 88, 91, 125—131, 133, 135; im Blute 251, 252, 499, 500; im Magen 455, 456; Beziehung zur Blutgerinnung 293, 295, 306, 307; Nährwert 854, 855; Resorption 499—503; Vorkommen im Harne 742, 744, 746, 747.
Aldehydase 12.
Aldehyde; Verhalten im Tierkörper 733, 738, 739.
Aldosen 189, 190, 200.
Aleuronkristalle 595.
Alexine 255.
Alkalialbuminat 123, 124; Resorption 498.
Alkalialbumose 124.
Alkalikarbonate; physiol. Bedeutung für den Gaswechsel 801—804, 844; Einwirkung auf Magensaftabsonderung 433, auf Pankreassaftabsonderung 470; s. die verschiedenen Gewebe und Säfte.
Alkaliphosphate; im Harne 719—722; Vor-

kommen, s. die verschiedenen Gewebe und Säfte.
Alkalische Erden; Ausscheidung durch den Darm 720; im Harne 720, 721, 726; in den Knochen 524; unzureichende Zufuhr 527, 844, 845.
Alkalische Harngärung 780.
Alkaliurate 639, 671; in Konkrementen 785; in Sedimenten 639.
Alkaloide; Einwirkung auf Muskeln 558, auf Pepsinverdauung 443; Übergang in den Harn 741; Zurückhaltung von der Leber 355.
Alkapton und Alkaptonurie 689, 696—700.
Alkohol; s. Äthylalkohol.
Alkohole, hochmolekuläre 222.
Alkoholgärung; s. Äthylalkohol.
Alkylsulfide bei Stinktieren 795.
Allantoin 663, 680, 681; in Transsudaten 332, 336, 607, 680; Entstehung aus Harnsäure 663, 669, 680.
Alloisoleuzin 141.
Alloxan 663.
Alloxurbasen; s. Purinbasen.
Alloxyproteinsäure 711, 713, 714.
Almén-Böttger-Nylandersche Zuckerprobe 203, 757.
Alter; Einfluss auf den Stoffwechsel 864, 866.
Alveolarluft 809, 812—814.
Ambozeptoren 71, 72.
Ambra 497.
Ambrain 497.
Ameisensäure; Übergang in den Harn 708, 731.
Amidasen 667.
Amidoguanidin 680.
Amidulin 216, 429.
Amikronen 41.
Aminoaldehyde 208.
Aminobenzoesäuren; Verhalten im Tierkörper 738.
Aminoglukuronsäre 520.
Aminohippursäure 738.
Aminophenol 737.
Aminophenylessigsäure; Verhalten im Organismus 736.
Aminophenylpropionsäure 82, 683; Verhalten im Tierkörper 683, 735.
Aminosäuren 77—81, 84, 85, 90, 136—160; Abbau 731, 732; Mengen in Proteinen 105, 113, 122; Vorkommen im Blute 256, im Darme 487, 499, 500, im Harne 360, 715, 731, 732, 778, im Magen 455; Beziehung zur Harnsäurebildung 668, zur Harnstoffbildung 647—650, zum Kohlehydratstoffwechsel 367, 370, 385; Verkettungen 85—90.
Aminothiomilchsäure; s. Zystein.
Aminovaleriansäure; s. Valin.
Aminozerebrinsäurechlorid 579.
Aminozerebrinsäureglukosid 579.
Aminozimtsäure; Verhalten im Tierkörper 735, 737.
Aminozucker 207; s. im übrigen Glukosamin.
Ammoniak; Vorkommen im Blute 313, 648, 651, 724, im Harne 640, 646, 651, 724 bis 726, 840.
Ammoniakausscheidung; nach Eingabe von Mineralsäuren 640, 641, 725; in Krankheiten 646; nach Leberexstirpation oder Leberverödung 651; nach Nahrungsaufnahme 501, 852.
Ammoniakbestimmung im Harne 725, 726.
Ammoniaksalze; Beziehung zur Glykogenbildung 367, zur Harnsäurebildung 667, zur Harnstoffbildung 648, 725.
Ammoniummagnesiumphosphat; in Darmkonkrementen 497; in Harnkonkrementen 784; in Harnsedimenten 780, 782.
Ammoniumsulfat; Trennungsmittel für Proteine 93, 97, 101, 126—128, 130, 131, für Kohlehydrate 218, 365.
Ammoniumurat; in Harnkonkrementen 784; in Sedimenten 780, 781.
Amniosflüssigkeit 607.
Amphikreatin 548.
Amphopepton 127, 129.
Amygdalin 194.
Amylalkohol 141, 410, 734.
Amylase 16.
Amylazeen; Verdauung 452—454, 484, 507, 508.
Amylodextrin 216, 218.
Amyloid 165—167, 348, 519, 887; vegetabilisches 219.
Amylolytische Enzyme 16; s. im übrigen die Gewebe und Sekrete.
Amylopektin 215, 216, 218.
Amylose 215, 216, 218.
Anaerober Stoffwechsel 382, 553.
Anämie 309, perniziöse 309, 319.
Anilin; Verhalten im Organismus 735.
Anisotrope Substanz 537.
Antedonin 793.
Anthozoenskelett 121.
Antialbumat 444.
Antialbumid 444.
Antienzyme 18; s. im übrigen die verschiedenen Enzyme.
Antigene und Antikörper 70—74.
Antimon; Übergang in die Milch 636; Wirkung auf Stickstoffausscheidung 645.
Antipathideen 121.
Antipepton 127, 129, 130, 134.
Antipyrin; Beziehung zur Glykogenbildung 367; Einwirkung auf Harn 740, 741, 758.
Antoxyproteinsäure 711—714, 777.
Anurie, bei Cholera 797.
Aortaelastin 114, 115.
Apatit; in Knochenerde 524.
Arabinose 190, 191, 195, 199, 220; Beziehung zur Glykogenbildung 367; im Harne 767.
Arabinosimin 193.
Arabit 190.
Arachinsäure 221, 594, 612, 794.
Arachnoidealflüssigkeit 330.
Arbacin 106.
Arbeit; Einwirkung auf Chlorausscheidung 717, Schwefelausscheidung 564, Stickstoff-

ausscheidung 472, 563, 564, 867, 868, auf das Nahrungsbedürfnis 879, 880, auf den Stoffwechsel 560—567, 867, 868.
Arbeiter; Kostmass 874, 875.
Arbutin 367, 689.
Arginase 16. 90, 156, 345, 647.
Arginin 78, 79, 107, 109; Menge in Proteinen 105, 107—110, 113. 159; Eigenschaften etc. 155, 156; Beziehung zur Harnstoffbildung 647, zu Kreatinin 658, zu Harnsäure 667.
Argininhistidinpepton 134.
Argon im Blute 800.
ARNOLDsche Harnreaktion 661.
ARNOLD-LIPLIAWSKYS Azetessigreaktion 775.
Aromatische Verbindungen; Verhalten im Tierkörper 734—741.
Arsen; im Tierkörper 22, 257, 311, 315, 345, 788; Wirkung auf Stickstoffausscheidung 645; Vergiftung 278, 412—414.
Arterin 265.
Asparagin 143; Beziehung zur Glykogenbildung 367; Nährwert 855.
Asparaginsäure 143; Menge in Proteinen 105, 113, 122; Beziehung zur Harnsäurebildung 668, zur Harnstoffbildung 647, 731.
Assimilationsgrenze 506, 507.
Aszitesflüssigkeiten 334—336.
Atherombälge 138.
Atmidalbumin 128.
Atmidalbumose 128.
Atmidkeratin 112.
Atmidkeratose 112.
Atmung; äussere 799, 807, 811—815; innere 799, 807, 816; s. im übrigen den Gaswechsel unter verschiedenen Verhältnissen.
Atropin; Wirkung auf Harnsäureausscheidung 665, auf Speichelabsonderung 430.
Auge 582—586.
Ausgaben des Organismus 822—824.
Ausnützung der Nahrungsmittel 503, 504, 834.
Auswurf 818, 819.
Autodigestion; s. Autolyse.
Autolyse 17, 331, 360, 553, 587; s. im übrigen die verschiedenen Organe.
Autoxydation 4—8, 11—13.
AVOGADROsches Gesetz 28.
Azetanilid; Verhalten im Tierkörper 735.
Azetessigsäure 755; im Harne 725, 770—776.
Azethämin 280.
Azeton 83, 773; im Harne 770—774.
Azetonhämin 282.
Azetonkörperbildung 770—773, 840.
Azetophenon; Verhalten im Tierkörper 736, 740.
Azetylaminobenzoesäuren 739.
Azetyldiglukosamin 789.
Azetylglukosamin 789.
Azetylenhämoglobin 276.
Azetylparamidophenol 735.
Azetylzahl 227.
Azidalbuminate 123, 124; bei der Pepsinverdauung 130, 444; Resorption 498.
Azidhämoglobin 274.
Azidose 771, 772, 840.
Bacterium ureae 780.
Bakteriolysine 71.
BANGsche Titriermethode 762.
Barscheier 104, 162, 597, 603.
Baryum 22.
BASEDOWsche Krankheit 351.
Bauchspeichel; s. Pankreassaft.
Bebrütung des Eies 604, 605.
Befruchtung, künstliche 75, 605, 606.
Belegzellen 432, 448, 450.
BENCE-JONESscher Eiweisskörper 747.
Benzoeglukuronsäure 711.
Benzoesäure; Entstehung aus Proteinen 83, 117, 682, 736; Verhalten im Tierkörper 2, 682, 711, 725, 737; Vorkommen in Harn 682, 686, in Schweiss 797; substituierte Benzoesäuren, Verhalten im Tierkörper 682, 737.
Benzol; Verhalten im Tierkörper 734, 735.
Benzoylierung von Kohlehydraten 204, 709, 761.
Benzoylzystin 146.
Bernsteinsäure; bei Milchgärung 610; im Darme 486; in der Milz 346; in Transsudaten 332, 337, 339; in der Thyreoidea 349; aus Phosphorfleischsäure 548; Übergang in den Harn 708, 731, in den Schweiss 797.
Betain 235, 548.
Bezoarsteine 399, 497.
BIALsches Reagenz 198, 199, 769.
Bibergeil 795.
Bienenwachs 228.
Bieressigbakterien; Enzyme derselben 9.
Bifurkaturluft 810.
Biliansäure 396.
Bilifulvin 400.
Bilifuszin 400, 405.
Bilihumin 400, 405.
Biliphäin 400.
Biliprasin 400, 405.
Bilipurpurin 405.
Bilirubin 400—404; Beziehung zu dem Blutfarbstoffe 283, 285, 400, 412, 413, zu dem Hämatoidin 285, 401, 411—413; Fäulnis desselben 489; Vorkommen im Serum 256.
Biliverdin 400, 402, 404, 602; in Exkrementen 495.
Bilizyanin 400, 403, 405.
Bindegewebe 516—518.
Biogen 4.
Biologische Eiweissreaktion 255, 498.
Bitterstoffe und Absonderung 434, 454.
Biuret 99, 652.
Biuretbase 86.
Biuretreaktion 98, 99, 652.
Blasensteine 783—786.
Blaues Stentorin 793.
Blei; im Blute 311; in der Leber 362; Übergang in die Milch 636.
Blinddarm 514, 515.
Blut 238—321; allgemeines Verhalten 238, 291—294; Analysen und quantitative Zusammensetzung 308—314; arterielles und venöses 265, 314, 800; Erstickungsblut 265,

801; Enzyme und Antienzyme 243, 244, 245, 248, 255; Menge im Körper 320; Nachweis 285; Verhalten beim Hungern 258, 316, 320, 839, nach Nahrungsaufnahme 317, 503; Zusammensetzung unter verschiedenen Verhältnissen 314—320; Blut im Harne 749—751; im Mageninhalte 445; bei Wirbellosen 245, 287, 303.
Blutegelinfus 239, 295, 300, 327.
Blutfarbstoffe 264—287; in der Galle 410; im Harne 749, 750.
Blutgase 308, 799—805.
Blutgerinnung 238, 239, 294—308.
Blutkörperchen 261—264, 287—291. Farblose 288—290; Anzahl 289, 319; Verhalten bei der Gerinnung 296, 297, 301, 306, 307. Rote 261—264, 287, 288; Anzahl 261, 317; Beziehung zum Höhenklima 318; Permeabilität 32, 33, 264, 889; Übergang in Harn 750; Volumenänderung 32; Zusammensetzung 287, 288.
Blutkuchen 240, 242.
Blutplasma 240—252.
Blutplättchen 238, 288, 290; Beziehung zur Blutgerinnung 291, 297, 301.
Blutserum 240, 252—260, 293.
Bluttransfusion 317, 321.
Blutverteilung der Organe 321.
Blutzylinder 750.
BOAS Reaktion auf Milchsäure 460, auf Salzsäure 459.
BOETTCHERsche Spermakristalle 588.
BÖTTGER-ALMÉN-NYLANDERsche Zuckerprobe 203, 757.
Bombicesterin 419.
Bonellin 793.
Borneol; Verhalten im Tierkörper 710, 740.
BOYLE-MARIOTTEsches Gesetz 28.
Brenzkatechin 689; in Transsudaten 332, 337.
Brenzkatechinschwefelsäure 686, 689.
Brenztraubensäure 147.
Brom 22, 121.
Bromhämin 282.
Bromide; in Speichel 430; Beziehung zur Magensaftbildung 449.
Bromoform; Verhalten im Tierkörper 733.
Bromthymin 187.
Bromtoluol; Verhalten im Tierkörper 738.
BRUNNERsche Drüsen 461, 472.
Bürzeldrüse 795.
Bufidin 795.
Bufotalin 795.
Bufotenin 795.
Bufotin 795.
Bursae mucosae; Inhalt 339.
Butalanin 467.
Butterfett 612; Resorption 511.
Buttersäure; Vorkommen im Harne 708, im Darme 489, im Magen 436, im Milchfett 612.
Buttersäuregärung 196, 202, 489.
Butylmerkaptan 795.
Butyrinase; im Blute 255.
Byssus 91, 120, 121.
Calliphora; Fettbildung 532; Zuckerbildung 386.
CAMMIDGES Reaktion 767.
Carniferrin 548.
Castoreum 795.
Cerumen 794.
Chalazae 599.
CHARCOTsche Kristalle 320, 588, 819.
Chenotaurocholsäure 395, 399.
Chinasäure; Verhalten im Tierkörper 682.
Chinin; Übergang in Harn 741, in Schweiss 798; Wirkung auf Harnsäureausscheidung 665, auf die Milz 348.
Chitaminsäure 209.
Chitarsäure 209.
Chitin 120, 209, 481, 789, 790.
Chitosamin 161, 209.
Chitosan 161, 789.
Chitose 209.
Chloralhydrat; Verhalten im Tierkörper 710, 733, 734; Wirkung auf Sekretionen 390, 462, 472.
Chloralsekretin 390, 472.
Chlorbenzol; Verhalten im Tierkörper 741.
Chloride; Ausscheidung durch Harn 716—719, durch Schweiss 797; Einwirkung auf den Eiweissumsatz 862; ungenügende Zufuhr 843; s. im übrigen die verschiedenen Säfte und Gewebe.
Chlornatrium; Ausscheidung durch Harn 716, 717, durch Schweiss 797; Bestimmung, quantitative 717, 719; Einfluss auf Magensaftabsonderung 433, 448; Verhalten bei kalireicher Nahrung 843, 844, bei unzureichender Zufuhr 448, 843; Wirkung auf Darmsaftabsonderung 462, auf die Pepsinverdauung 443, auf die Trypsinverdauung 479; Chlornatriumlösung, physiologische 259, 262.
Chlorochrome 358.
Chloroform; Wirkung auf Chlorausscheidung 717, auf Eiweiss 95, auf Muskeln 558; Verhalten im Tierkörper 717, 733.
Chlorokruorin 287.
Chlorometer 719.
Chlorophan 584.
Chlorophyll 2, 793; Beziehung zu dem Blutfarbstoffe 265, 283, zu Gallenfarbstoff 405.
Chlorphenylmerkaptursäure 741.
Chlorose 319.
Chlorrhodinsäure 342.
Chlortoluol; Verhalten im Tierkörper 738.
Chlorwasserstoffsäure; Absonderung im Magen 436, 448, 449; antifermentative Wirkung, 457; Einwirkung auf Gallenabsonderung 390, auf Pankreassaftabsonderung 470, 471, auf Pylorus 452, 454, auf Ptyalin 428.
Cholagoga 389.
Cholalsäuren 391, 396—399; s. im übrigen Cholsäure.
Cholâmin 396.
Cholansäure 398.
Choleinsäure 394, 395, 397—399.
Choleprasin 400, 404, 405.

Cholepyrrhin 400.
Cholera; Blut 313; Schweiss 797.
Cholerabazillen; Verhalten zu Magensaft 457.
Cholestanol 416.
Cholestenon 416.
Cholesterilene 415.
Cholesteriline 415.
Cholesterin 415—420; Vorkommen im Blute 252, 263, 287, in Fäzes 494, 495, in der Galle 391, 406—409, in Gallensteinen 415, im Gehirne 573, 579, 580, im Harne 778, in Hautsekreten 794, in Zellen 20, 21; Verhalten zu Saponin 419, 420.
Cholesterinester 253, 335, 417, 418, 580, 794.
Cholesterinfette als Schutzmittel 794.
Cholesterinsäure 396.
Cholesterinsteine 415.
Cholesterone 415.
Choletelin 400, 404.
Cholezyanin 402, 403.
Cholin 231, 235, 337, 349, 352, 471, 548, 581, 888.
Cholohämatin 405.
Choloidinsäure 399.
Cholsäure 396, 397, 399, 494.
Cholylsäure 396.
Chondrigen 116, 518.
Chondrin 119.
Chondrinballen 521.
Chondroalbumoid 521, 523.
Chondroitinschwefelsäure 97, 161, 162, 165, 193, 519, 520; Vorkommen im Harne 711, 715, 748, in Nieren 638.
Chondromukoid 165, 518—520, 523.
Chondroproteide 161, 165, 518, 519.
Chondrosin 519; aus Gallertschwämmen 165.
Chordaspeichel 422.
Chorioidea 586; Pigment 790, 791, 792.
Chromhidrose 798.
Chromoproteide 91, 161.
Chrysophansäure; Einwirkung auf Harn 741.
Chylurie 778.
Chylus 322—324, 508, 510.
Chymosin 10, 16, 255, 445—448, 459.
Chymus 450—458; Untersuchung 459—461; Wirkung im Darme 452, 462.
Ciliansäure 396.
Coekum 487, 488.
Conchiolin 120, 121.
Corpora lutea 285, 590.
Corpus callosum 580, 581.
Corpuscula amylacea 579.
Crangitin 548.
Crangonin 548.
Cruor 240.
Crusokreatinin 548.
Cuorin 229, 236, 237, 555.
Curarevergiftung 327, 376, 560, 871.

Damalursäure 716.
Damolsäure 716.
Darm; Fäulnis 486—493; Reaktion des Inhaltes, 493, 509; Resorption 497—515; Verdauung 483—494.
Darmgase 488, 489.
Darmkonkremente 496, 497.
Darmproteid 464.
Darmsaft 461—465.
Dehydrochloridhämin 281.
Dehydrocholeinsäure 398.
Dehydrocholon 392, 396.
Dehydrocholsäure 396.
DENIGÈS-MÖRNERsche Tyrosinprobe 150.
Dentin 525, 528, 529.
Dermoidzysten 228, 594, 794.
Dermoolein 794.
Dermozerin 794.
Desamidierung 385, 501, 554, 667, 731, 732.
Desamidoalbuminsäure 125.
Desamidoproteine 79.
Desaminoprotsäuren 83.
DESCEMETsche Haut 165, 522, 584.
Desoxycholsäure 396, 398.
Desoxyhämatoporphyrin 888.
Deuteroalbumosen 127—129.
Deuteroelastose 115.
Deuterogelatose 118.
Deuterosponginose 121.
Dextrine 217, 218, 427, 429; Vorkommen im Mageninhalte 452, im Pfortaderblute 505; Wirkung auf Magensaftabsonderung 449.
Dextrose s. Glukose.
Diabetes mellitus 377—387, 755; Harn dabei 639, 725, 729, 755, 756.
Dialursäure; Beziehung zur Harnsäurebildung 668.
Dialyse 37.
Diamine 25, 129, 157, 716, 778.
Diaminoessigsäure 84, 157.
Diaminosäuren 84, 85, 155—159.
Diaminotrioxydodekansäure 81, 85, 159.
Diaminovaleriansäure 156.
Diastasen 8, 16, 217; s. im übrigen die verschiedenen Flüssigkeiten und Gewebe.
Diazetsäure s. Azetessigsäure.
Diazoreaktion von EHRLICH 713.
Dibenzoylornithin 157.
Dickdarm 465; Exstirpation 514.
Diffusion 26, 94, 327.
Diglyzylglyzin 86.
Dihydrocholesterin 416, 418.
Dijodtyrosin 121.
Dileuzylglyzylglyzin 86.
Dileuzylzystin 86.
Dimethylaminobenzaldehyd; Reaktion 99, 706, 777; Verhalten im Tierkörper 741.
Dimethylaminobenzoeglukuronsäure 711, 741.
Dimethylaminobenzoesäuren 741.
Dimethylfulven 7.
Dimethylguanidin 662, 716.
Dimethylindol 691.
Dimethyltoluidin 741.
Dioxyazeton 201.
Dioxybenzole 735.
Dioxymethylenkreatinin 546.
Dioxynaphthalin 735.

Dioxystearinsäure 226, 612.
Dioxyphenylmilchsäure 699, 700.
Dipalmitoolein 222.
Dipentosamin 208, 209.
Dipeptide 86—90; Verhalten zu Enzymen 89, 481.
Disaccharide 189, 212—215; Beziehung zur Glykogenbildung 370.
Dispersionsmittel und disperse Phase 49.
Dissoziation 29, 30.
Distearoolein 222.
Distearopalmitin 222.
Distearyllezithin 144, 231, 232.
Döglinsäure 226.
DONNÉsche Eiterprobe 753.
Dotter des Hühnereies 595—599.
Dotterplättchen 92, 595, 603.
Drehung, spezifische 191.
Dulzit 190; Beziehung zur Glykogenbildung 367.
Dünndarm 461—464, 486, 487; Exstirpation 514.
Duodenaldiabetes 379, 380.
Dysalbumose 127.
Dyslysine 399; in Fäzes 494.
Dyspepton 444.

Eber; Sperma 589.
ECKsche Fistel 372, 502, 507, 649.
Echinochrom 287.
Echinokokkuszysten; Zystenwand 165, 790; Inhalt 339.
Edestan 107, 442.
Edestin 84, 102, 105, 156, 159, 442; Resorption 498.
EHRLICHsche Diazoreaktion 713, 777, Glukosaminprobe 209, Harnproben 777.
Ei 590; Hühnerei 595—605; Ausnützung im Darme 503; Bebrütung 604—605.
Eialbumin; s. Ovalbumin.
Eierschalen 111, 113, 602.
Eierstöcke 590.
Eierweiss und Eierklar; s. Eiweiss des Hühnereies.
Eiglobulin 599.
Eikosylalkohol 794.
Eisen; im Blute 257; bei Neugeborenen 362, 631; Ausscheidung des Eisens 406, 413, 727; Eisen und Blutbildung 317, 604, und Gallenfarbstoffbereitung 413; Resorption des Eisens 317; Eisen und Milz 348, 889; s. im übrigen die Gewebe und Flüssigkeiten.
Eisenhunger 845, 846.
Eiter 339—342; blauer Eiter 342; Eiter im Harne 753.
Eiweiss; Abscheidung aus Flüssigkeiten 95, 100; approximative Bestimmung im Harne 748; zirkulierendes und Organeiweiss 850, 851; Einwirkung auf Glykogenbildung 368, 369, 371; aktives 4, lebendiges und totes 4; Nachweis und quant. Bestimmung 99, 100, im Harne 742—748; Synthese 86—89, 501—503; Resorption 498—505: Kalorienwert 828, 829, 833; Verdauung 440, 442, 443, 455, 477—480; Material der Zuckerbildung 383—386, 857.
Eiweiss des Hühnereies 599—601; Resorption 498; Kalorienwert 828.
Eiweisskristalle 92.
Eiweissmästung 850, 851, 860, 861.
Eiweissminimum 858, 859.
Eiweissstoffe; allgemeines darüber 92—96; Übersicht der verschiedenen Eiweissstoffe 91, 101—110; s. im übrigen die verschiedenen Eiweisskörper der Säfte und Gewebe.
Eiweisshydrogele 94, 95.
Eiweisshydrosole 94, 95.
Eiweissstoffwechsel, endo- und exogener 851.
Eiweissumsatz; bei Arbeit und Ruhe 563—566, 867, 868; beim Hungern 836, 837, 846; in verschiedenen Altern 866; bei verschiedener Nahrung 846, 847; prämortale Steigerung 837.
Elaidin 225.
Elaidinsäure 226.
Elainsäure 225.
Elastin 79, 90, 114, 115, 122, 159, 516; Verhalten zu Magensaft 445, zu Trypsin 481.
Elastinalbumosen 115; Resorption 252, 499.
Elastosen 115, 128.
Elektrolyte, amphotere 90, 93.
Elephant; Knochen 524; Milch 625; Zähne 529.
Ellagsäure 497.
Emulsin 194, 711.
Emydin 603.
Enddarmsekret 465.
Endolymphe 586.
Endoenzyme 17.
Enkephalin 575, 577.
Enterokinase 464, 468.
Entwickelungsarbeit 605,
Enzyme; allgemeines 9—11, 16—18, 59—70; Hemmung 69; Reversibilität 65; Spezifität 67; Wirkungsgesetze 61; Zymogene 11; s. im übrigen die verschiedenen Enzyme in Geweben, Organen und Säften.
Epidermis 111, 787, 788, 794.
Epiguanin 178, 179, 675, 677.
Epinephrin 353.
Episarkin 178, 179, 675, 676.
Erbsen; Ausnützung im Darme 507.
Erdphosphate; Ausscheidung durch den Harn 720—722, 726; Löslichkeit in eiweissreichen Flüssigkeiten 528; Resorption 513, 720; Vorkommen in Knochenerde 524, 526—528; s. im übrigen die verschiedenen Erdphosphate.
Erepsin 438, 463—465; Wirkung auf Polypeptide 482.
Ereptasen 475.
Erhaltungswert 840.
Erukasäure 222, 226; Resorption 510.
Erythrit; Beziehung zur Glykogenbildung 367.
Erythrodextrin 218, 429.
Erythropsin; s. Sehpurpur.

Erythrozyten; s. die roten Blutkörperchen.
Eselinnenmilch 624.
Essigsäure; Vorkommen im Darme 486, im Magen 436, im Harne 708, 731.
Euglobulin 247.
Euxanthinsäure 211, 740.
Euxanthon 740.
Euxanthonglukuronsäure 711, 740.
Exkremente 494, 514, 823, 824; bei Gallenfisteltieren 492.
Exkretin 496.
Exkretolinsäure 496.
Exostosen 527.
Exsudate 322, 329—339.
Extinktionskoeffizient 286.
Exzelsin 107, 156, 887.

Fäzes; s. Exkremente.
Farbstoffe; des Auges 582—584; des Blutes 264—287; des Blutserums 256, 598; der Corpora lutea 285, 590; der Eierschalen 602; der Galle 400—406, 409; des Harnes 700—708; der Hautbildungen 790—793; der Hummerschalen 603, 793; der Leber 358; niederer Tiere 287, 793; Medikamentöse Farbstoffe im Harne 741, 755.
Faserstoff s. Fibrin.
Faserstoffgerinnung 244—246, 296—306.
Fäulnisvorgänge 8—10, 25, 81, 82; im Darme 486—494, 683, 686, 687, 690, 693, 694.
Federn 111, 113; Farbstoffe derselben 793.
FEHLINGsche Lösung 203.
Fellinsäure 399.
Ferratin 357.
Ferrine 358.
Fermente 8—11; s. Enzyme.
Fettbildung; aus Eiweiss 531—533, 849; aus Kohlehydraten 534, 849.
Fette 221—227; Beziehung zur Arbeit 565, 566, zur Azetonbildung 772, 773, zur Glykogenbildung 367, 368; Emulgierung 223, 475, 485, 508—510; Kalorienwert 828, 829, 833; Nährwert 833, 855—857 861; Resorption 508 bis 513; Verdauung 445, 448, 474; Verseifung 16, 223, 474, 509; Wirkung auf Absonderung von Galle 389, Magensaft 434, 453, Pankreassaft 470, 472; Fett und Zuckerbildung 386, 387; Fette, jodierte 531, 634; Synthese 66, 475, 508 531.
Fettdegeneration 358, 531.
Fetteinwanderung 358, 532.
Fettgewebe 529, 530; Verhalten zu Magensaft 529, 445.
Fettsäuren 223—227, 530; Resorption 508, 511—513; flüchtige Fettsäuren 221, im Harne 708, 731, 780, im Schweisse 797.
Fettschweiss 795.
Fettumsatz; bei Arbeit und Ruhe 565, 566; beim Hungern 837, 838; bei verschiedener Nahrung 849, 856.
Fibrin 84, 105, 239, 242, 251; HENLEs Fibrin 587.
Fibrinbildung; s. Faserstoffgerinnung.
Fibrinferment 16, 240, 242, 244—246, 296—306.
Fibringlobulin 242, 246, 247, 251.
Fibrinkonkremente 497, 785.
Fibrinogen 84, 240—246, 251, 259, 297 bis 299, 302, 304, 525.
Fibrinolyse 243, 305.
Fibrinoplastische Substanz; s. Serumglobulin und zymoplastische Substanzen.
Fibrinverdauung 440—442, 477.
Fibroin 89, 91, 120—122.
Fieber; Ausscheidung von Ammoniak 725, von Harnstoff 645, von Kalisalzen 724, Kreatinin 659; Eiweissumsatz 645.
Filtration 325, 327, 329, 330.
Fische; Eier 92, 104, 231, 603, 605; Knochen 526; Schuppen 120, 182; Schwimmblase 182, 816; Sperma 108, 174, 589, 590.
FISCHER-WEIDELsche Reaktion 181.
Fleisch; Kalorienwert 569, 829, 834; Zusammensetzung 567—570.
Fleischextrakt 544, 547, 548; Wirkung auf Magensaftabsonderung 433.
Fleischmilchsäure 20, 551—554, 559; Beziehung zur Harnsäurebildung 667, 668; in Knochen 527, 528; bei Muskelarbeit und Starre 558, 559, 561, 562; Übergang in den Harn 552, 553, 562, 708.
Fleischsäure 548.
Fleischquotient 569, 826.
Fliegenmaden; Fettbildung 532.
FLORENCEsche Spermareaktion 588.
Fluor und Fluoride 22, 239, 257, 300, 524, 529.
Forellenei; Entwickelung 605.
Formaldehyd 1, 2, 201; Beziehung zur Glykogenbildung 370; Titriermethode 160, 715.
Frauenmilch s. Menschenmilch.
Froscheier 162, 210, 603.
Fruktosazin 208.
Fruktose, Fruchtzucker 190, 191, 195, 200, 201, 206, 207, 253; im Harne 766; in Transsudaten 206, 332, 607.
Fundusdrüsen 431, 432.
Furfurakrylsäure 739.
Furfurakrylursäure 739.
Furfurol; aus Pentosen 198: Verhalten im Tierkörper 739.
Fuszin 583, 584.

Gadoleinsäure 226.
Gärung 8, 9, 195; im Darme 486, 505; im Harne 708, 780, 783; im Mageninhalte 456, 457; s. im übrigen die verschiedenen Gärungen.
Gärungsmilchsäure 551—554; im Magen 436, 437, 459, 460; bei der Milchgerinnung 552, 610.
Gärungssaccharometer 758, 765.
Gärungsprobe im Harne 758, 759, 764, 765, 767.
Galaktonsäure 206.
Galaktosamin 84, 168, 210.
Galaktase 619, 767.
Galaktose 191, 195, 200, 205, 217, 220; aus Zerebrinen 576, 577; Beziehung zur Gly-

kogenbildung 370; Resorption 505, 506; Übergang in den Harn 767.
Gallazetophenon; Verhalten im Tierkörper 740.
Galle 387—414; antiseptische Wirkung 491, 492; Einwirkung auf Eiweissverdauung 443, 485, 486, auf Gallenabsonderung 389, 514, auf Resorption des Fettes 484, 492, 509, 511; Vorkommen im Harne 514, 753, 754, 755, im Mageninhalte 485; Zersetzung im Darme 489.
Gallenbereitung; Chemismus 410—414.
Gallenblase; Sekret 390, 410.
Gallenfarbstoffe 391, 400—406; Reaktionen 402, 403, 754, 755; Übergang in den Harn 753.
Gallenfisteln 387, 492.
Gallenkonkremente 400, 415.
Gallensäuren 391—400; im Blute 256, 311; im Harne 514, 753; Nachweis 400, 753; Resorption 389, 514; Ursprung 411, 412.
Gallensäureprobe von PETTENKOFER 392.
Gallenschleim 390, 410.
Gallertgewebe 517, 584.
Gallertschwämme 165.
GALLOIS' Inositprobe 550.
Gallussäure 695; Verhalten im Tierkörper 740.
Gase: des Blutes 257, 308, 800—805; des Darminhaltes 488, 489; der Galle 409, 806, 817; des Harnes 727, 806, 817; des Hühnereies 602, 604; der Lymphe 323, 805; des Mageninhaltes 457; der Muskeln 560, 565; des Speichels 423, 424, 806; der Transsudate 332, 806.
Gaswechsel; in verschiedenen Altern 866; durch die Haut 798; beim Hungern 838; bei dem Grundumsatze 841; bei Ruhe und Arbeit 869.
GAY-LUSSACsches Gesetz 28.
Gefässwand; Beziehung zur Gerinnung 295, 296, 302, 304, 307, zur Transsudation 327—330.
Gefangene; Kostsätze 880.
Gefrierpunktserniedrigung 29, 30.
Gehirn 572—582.
Gelatine und Blutgerinnung 305; s. im übrigen Leim.
Gelatosen 118, 239, 444.
Gele 52, 53.
Gentisinsäure 696, 698; Verhalten im Tierkörper 739.
Gerbsäure; Verhalten im Tierkörper 740.
GERHARDTsche Azetessigsäurereaktion 775.
Geschlecht; Einfluss auf Stoffwechsel 867.
Geschwindigkeitskoeffizient 56 — konstante 56.
Gewebefibrinogene 290, 306, 344.
Gicht 665, 715.
Glaskörper 517, 518, 584.
Glatte Muskeln 570.
Gleichgewichtskonstante 55, 57.
Gliadin 90, 104, 105; Verdauung 453, 455.
Globan 102.
Globin 106, 154, 252, 276, 285.
Globuline 91, 101, 102, 105; im Harne 742, 745, 747; im Hunger 258; s. im übrigen die verschiedenen Globuline.
Globulosen 128.
Glukoalbumose 131.
Glukoheptose 192.
Glukononose 195.
Glukonsäure 190, 201; in Diabetes 377.
Glukosamin 161—163, 193, 209, 248, 250, 252, 593, 599, 600, 602, 789; Beziehung zur Glykogenbildung 371.
Glukosaminsäure 193, 209.
Glukosan 202.
Glukose 190—195, 200—205; im Blute 253, 311, 312, 323, 373—377, 889; im Harne 374, 709, 756—766; in Lymphe 323; Nachweis 205, 756—761; quantitative Bestimmung 761—766; Resorption 505—507; Kalorienwert 828.
Glukoside 19, 194, 711.
Glukosidspaltende Enzyme 16, 194, 463.
Glukosoxim 192.
Glukothionsäure 193, 290, 341, 346, 360, 445, 519, 608.
Glukuron 211.
Glukuronsäure 198, 199, 210—212; Beziehung zur Glykogenbildung 367; gepaarte Glukuronsäuren 210, 211, 709—711; im Blute 254; in der Galle 391, 406; im Harne 210, 709, 740, 768, 769.
Glutaminsäure, 81, 84, 105, 113, 122, 143, 887.
Gluteine 116.
Glutenproteine 78, 105, 157, 159.
Glutinase 477.
Glutokyrin 134.
Glykocholeinsäure 393, 394.
Glykocholsäure 391, 393; in Exkrementen 489; bei verschiedenen Tieren 409; Resorption 514.
Glykogen und Glykogenbildung 20, 217, 290, 323, 341, 363—372, 551, 606, 889; Beziehung zur Muskelarbeit 561, 565, zur Starre 559; im Hunger 364, 551, 837; in Plazenta 606.
Glykokoll 84, 101, 136; Menge in Proteinen 105, 113, 122; im Blute 256; im Harne 715; Synthesen mit Glykokall 2, 391, 683, 684, 736, 737; Verhalten zur Harnsäurebildung 668, 669, zur Harnstoffbildung 647, 648, 731.
Glykolaldehyd 1.
Glykolsäure; Verhalten im Organismus 679.
Glykolyse 254, 381—383, 543.
Glykophosphothyminsäure 175.
Glykoproteide 91, 161—168; Beziehung zur Glykogenbildung 368, 371.
Glykosurie 374—385, 755; alimentäre 375, 506.
Glykosursäure 696.
Glykozyamin 658.
Glyoxylase 360.
Glyoxylsäure 679, 681; Reagenz 98; Verhalten im Tierkörper 679.

Glyzerin; im Blute 252; Beziehung zur Glykogenbildung 367, 370, 386.
Glyzerinphosphorsäure 229—231, 236, 406; im Harne 708, 715.
Glyzerinsäure 142, 385, 731.
Glyzerosen 201.
Glyzin s. Glykokoll.
Glyzinanhydrid 87.
Glyzylalanin 86, 89, 481.
Glyzylasparaginylglyzin 87.
Glyzylglyzin 63, 87.
Glyzylleuzin 90.
Glyzylprolinanhydrid 90.
Glyzyltyrosin 89, 482, 697.
Glyzylvalinanhydrid 90.
GMELINsche Gallenfarbstoffreaktion 402, 404; im Harne 754.
Goldzahl 45, 95.
Gorgonin 121.
GRAAFscher Follikel 590.
Grundumsatz 840, 841, 864.
Guajakreaktion 11, 12; Blutprobe 270, 750.
Guanase 16, 180, 345, 346, 667, 890.
Guanidin 78, 83, 117, 156, 480, 593, 658.
Guanidinessigsäure; s. Glykozyamin.
Guanin 178—180, 182; im Harne 675.
Guano 181, 182, 664.
Guanosin 887.
Guanogallensäure 394.
Guanovulit 603.
Guanylsäure 172, 173, 176, 357, 466, 888.
GULDBERG-WAAGES Gesetz 54.
Gulonsäurelakton 210.
Gulose 200.
Gummi 199, 200, 215, 217, 219; tierisches 163, 621, 709.
GÜNZBURGs Salzsäurereagenz 459.
GUNNING-LIEBENs Azetonreaktion 774.
Gynesin 716.

Haarballen 497.
Haare 111—113, 788; Farbstoffe 790, 791, 792.
Hämagglutination 264.
Hämase 63.
Hämataerometer 810.
Hämatin 265, 269, 278—280, 888; neutrales 276.
Hämatinogen 284.
Hämatinometer 286.
Hämatinsäuren 279, 282, 402, 888.
Hämatogen 596.
Hämatoidin 285; Beziehungen zu Bilirubin 285, 400, 401, 411; im Harne 782.
Hämatokrit 308.
Hämatoporphyrin 278, 279, 282—284, 888; im Harne 282, 700, 751, 752; bei niederen Tieren 793; Beziehung zu Chlorophyll 265, 283, zu Bilirubin 283, 401, 413, zu Urobilin 282, 413, 703.
Hämatopyrrolidinsäure 888.
Hämatoskop 287.
Hämaturie 272, 749.
Hämerythrin 287.
Hämin 278, 280—282, 285, 751.
Hämochrom 265, 268.
Hämochromogen 265, 277, 278.
Hämoglobin 3, 263, 266, 271; Menge im Blute 265, 312, 314, 316, 317; s. im übrigen Oxyhämoglobin.
Hämoglobinurie 272, 750.
Hämolyse und Hämolysine 71, 255, 262, 419.
Hämometer 287.
Hämophilie 307.
Hämopyrrol 265, 279, 283, 792, 888.
Hämopyrrolkarbonsäure 888.
Hämorhodin 276.
Hämoverdin 276.
Hämozyanin 287.
HAESERscher Koeffizient 728.
Haifische; Galle 391, 406, 644; Harnstoff bei ihnen 313, 406, 644.
Halogenierte Proteine 82, 121.
HAMMARSTENs Gallenfarbstoffreaktion 403, 754.
Hammelfett; Fütterung damit 530; Resorption 510, 511.
Haptogenmembran 611.
Harn 637—787; Azidität 640—642; Bestandteile, anorganische 716—727, organische pathologische 742—779, physiologische 644 bis 716, zufällige 730 bis 742; Menge und feste Stoffe 728, 729, 756; Gärung, alkalische 641, 708, 780, 783, saure 780; physikalische Eigenschaften 638—644, 730.
Harnfarbstoffe 700—708; medikamentöse 741, 755.
Harngifte 716.
Harngries 783.
Harnindikan 689.
Harnkonkremente 144, 779—786.
Harnpurinbasen 666, 675—678.
Harnsäure 178—180, 662—675; im Blute 256, 313, 663, 665; Eigenschaften und Reaktionen 670—673; Entstehung und Verhalten im Tierkörper 665—670; quantitative Bestimmung 673, 674; Vorkommen im Schweisse 798, in Sedimenten 639, 671, 780, 781.
Harnsäuresteine 783, 784.
Harnsedimente 639, 779—782.
Harnstoff 644 - 656; Eigenschaften und Reaktionen 652, 653; Entstehung und Ursprung 83, 647—652; quantitative Bestimmung 655, 656; Vorkommen im Blute 256, 312, 313, 651, in der Galle 406, 410, in Muskeln 544, in Lymphe und Transudaten 323, 332, 336—338, 339, 607, im Schweisse 797; Wirkung auf Stoffwechsel 862.
Harnstoffglukuronsäure 709.
Harnzucker s. Glukose.
Harzsäuren; im Harne 741, 744.
Hauptzellen 432, 448, 450.
Haut 787—793; Ausscheidungen durch dieselbe 793—798.
Hautblasenflüssigkeit 338.
Hauttalg 793, 794.

Hecht; Fleisch 569, 570; Magenenzyme 439, 446.
Hefenukleinsäure 172, 177, 887.
Hefezellen 9, 17, 364.
Heidelbeeren; Farbstoff im Harne 741.
Helicoproteid 168.
HELLERsche Eiweissprobe 97; im Harne 743.
HELLER-TEICHMANNsche Blutprobe 751.
Hemielastin 115, 252, 499.
Hemiindigotin 692.
Hemikollin 118.
Heminukleinsäure 175.
Hemipepton 127.
Hemizellulosen 217, 220.
Hemmung von Enzymwirkungen 18, 68.
Heparphosphatid 359.
Hepatothrombin 304.
Heptapeptide 86, 88.
Heptose 189; im Harne 768.
Hering; Sperma 108, 174, 590.
Heteroalbumosen 107, 127, 128, 131, 132; Nährwert 854, 855.
Heterogene Systeme 57.
Heterolyse 19.
Heterosponginose 121.
Heterosyntonose 159.
Heteroxanthin 178, 179, 675, 676.
Hexapeptide 86.
Hexenmilch 630.
Hexobiosen 212.
Hexonbasen 109, 110, 115, 154—159.
Hexosen 189, 200—207.
Hippokoprosterin 419.
Hippomelanin 791, 792.
Hippursäure 3, 682—685, 736, 737.
Hirudin 239, 300, 306.
Histidin 85, 154, 155; Menge in Proteinen 105, 113, 122, 159; im Harne 716.
Histidylhistidin 86.
Histone 106, 159, 263, 298, 343, 344; im Harne 749.
Histopepton 108.
Histozym 16, 686.
Hoden 587.
Höhenklima; Wirkung auf Blut 318, auf Harn 715, auf Schweiss 797, auf Stoffwechsel 871.
VANT' HOFFsche Regel 190.
HOFMANNsche Tyrosinprobe 149.
Holothurien; Muzin 165.
Holozym 302.
Homogentisinsäure 689, 695, 696—699.
Homozerebrin 577.
HOPPE-SEYLERs Kohlenoxydprobe 275.
Hordein 105, 150.
Horn 111—113.
Hühnerei 595, 606; Bebrütung 604, 605.
Hühnereiweiss 599—601; Verdauung 442, 455, 456, 479, 487.
Humor aqueus 330, 338, 584.
Hundemilch 625, 631.
Hunger; Einwirkung auf Blut 258, 316, 320, auf Harn 490, 645, 659, 664, 682, 690, 721, 724, 770, auf Stoffwechsel 835—840.
HUPPERTS Gallenfarbstoffreaktion 403, 754.
Hyalin 165, 790.
Hyalogene 161, 165.
Hyalomukoid 584.
Hydrämie 319, 330.
Hydramnion 607.
Hydrazinvergiftung 680.
Hydrazone 194, 195
Hydrobilirubin 401, 703.
Hydrochinon 689.
Hydrochinonschwefelsäure 686, 689.
Hydrogel u. Hydrosol 37.
Hydrogenasen 14.
Hydrolyse; Allgemeines 16; s. im übrigen die verschiedenen Spaltungen.
Hydronephroseflüssigkeit 638.
Hydroparakumarsäure 148, 695; bei der Darmfäulnis 488.
Hydroxylaminvergiftung 680.
Hydrozeleflüssigkeiten 330, 332, 336.
Hydrozimtsäure; Verhalten im Tierkörper 682.
Hyoglykocholsäure 394, 399.
Hyperazidität 458.
Hyperglykämie 375.
Hyper- und Hypotonie 31, 262.
Hypnotika und Glykogenbildung 367.
Hypogäasäure 228.
Hyposulfite im Harne 712, 733.
Hypoxanthin 176, 178—180, 183; im Harne 675.

Ichthidin 597, 603.
Ichthin 603.
Ichthulin 168, 597, 603.
Ichthylepidin 120.
Ignotin 547, 548.
Ikterus 388, 401, 404, 413, 414; Harn 753, 754.
Imidazol 178, 208.
Imidazolaminoessigsäure 716.
Imidazolderivate; im Harne 716, 777.
Immunkörper 71, 72, 248, 255.
Indigoblau, Indigotin 692, 693, 782.
Indigorot, Indrubin 692—694.
Indikan, Harnindikan; s. Indoxylschwefelsäure.
Indikanausscheidung 490, 690, 691.
Indol 153, 154, 256, 488, 686, 690.
Indolaminopropionsäure 82, 151; s. Tryptophan.
Indolessigsäure 82, 151, 153, 694, 695.
Indolkarbonsäure 691.
Indolpropionsäure 82, 151, 153.
Indophenolreaktion 12.
Indoxyl; s. unter Indol.
Indoxylglukuronsäure 210, 690, 693, 709.
Indoxylkarbonsäure 691.
Indoxylschwefelsäure 686, 689—693.
Inosin 547, 887.
Inosinsäure 172, 173, 176, 544, 887.
Inosit 549, 550; Beziehung zur Glykogenbildung 367; im Harne 769.
Inositogen 549.
Integrativfaktor 670.

Inulin 206, 217; Beziehung zur Glykogenbildung 366, zur Pepsinabsonderung 449.
Invertierung 9, 10, 16, 212, 445, 463, 505, 886.
Invertzucker 212.
Ionen; Permeabilität 33; Theorien 29, 30; Wirkungen 74—76.
Isobiliansäure 396.
Isobutylalkohol; Verhalten im Tierkörper 734.
Isocholansäure 398.
Isocholesterin 419, 794, 795.
Isodynamie 833, 834.
Isokasein 614.
Isokreatinin 544.
Isoleuzin 84, 141.
Isomaltose 65, 212, 214, 253, 709.
Isosaccharin 367.
Isoserin 142.
Isotonie 31, 262.
Isotrope Substanz 537.
Isovaleriansäure 732.
Isozystein 145.
Isozytosin 186.

Jaffe-Obermayersche Indikanprobe 692.
Janthinin 793.
Japaner; Ernährung 876.
Jekorin 253, 346, 359, 573.
Jod 22; im Blute 257, 311, 315; in Drüsen 351, 352; in Proteinen 82, 121.
Jodfette 531, 634.
Jodgorgosäure 121.
Jodhämin 282.
Jodide und Magensaft 449.
Jodoform; Verhalten im Tierkörper 733.
Jodospongin 121.
Jodothyrin 345, 349, 351.
Jodthyreoglobulin 349, 351, 352.
Jodverbindungen; Übergang in Milch 636, in Schweiss 798, in Speichel 430.
Jodzahl 227.

Kabeljau; Eier 597; Sperma 106.
Kadaverin 25, 157, 548, 716, 778.
Kaffee und Stoffwechsel 863.
Kaffein; s. Koffein.
Kaliumsalze; Ausscheidung 430, 724, 838; s. im übrigen die verschiedenen Organe und Flüssigkeiten.
Kalkmangel in der Nahrung 527, 529, 844, 845.
Kalksalze; Ausscheidung 720, 726, 839; Bedeutung für enzymatische Prozesse 244, 245, 297—302, 304, 470, 615, 616; Mangel daran in der Nahrung 527, 528, 844, 845; s. im übrigen die verschiedenen Gewebe und Flüssigkeiten.
Kalomelstühle 495.
Kalorienwert, der Nährstoffe 828, 829, des Sauerstoffes 831, 832, der Kohlensäure 831, verschiedener Kostsätze 874, 875, 879, 880.
Kalziumkarbonat; als Harnsediment 781.
Kalziumoxalat; Vorkommen im Harne 678, in Sedimenten 780, 781, in Steinen 784, 786.
Kalziumphosphat; Vorkommen in Harnsedimenten 780, 782, in Harnsteinen 784, 786.
Kampfer; Verhalten im Tierkörper 710, 740.
Kamphoglukuronsäure 210, 710, 740.
Kaprinsäure 221, 612.
Kapronsäure 221, 612.
Kaprylsäure 221, 612.
Karamel 202, 213.
Karbaminoessigsäure 160, 805.
Karbaminosalze 160, 805.
Karbaminsäure 657; im Blute 256, 649; im Harne 649, 657; Giftwirkung 649, 650.
Karbazol; Verhalten im Tierkörper 735.
Karboglobulinsäure 804.
Karbohämoglobine 275.
Karbolharn 689.
Karbolsäure; Wirkung auf Pepsinverdauung 443; s. im übrigen Phenole.
Karminsäure 793.
Karnaubasäure 228.
Karnaubylalkohol 795.
Karnin 178, 179, 544, 547.
Karnitin 544, 547.
Karnomuskarin 548.
Karnosin 544, 547.
Karpfen; Eier 168; Sperma 109.
Kartoffeln; Ausnutzung im Darme 507.
Karyogen 590.
Kaseansäure 81, 85, 159.
Kaseid 614.
Kasein 91, 105, 159, 613; aus Frauenmilch 626, 627; aus Kuhmilch 613—618; Verhalten zu Lab 10, 245, 446, 615, zu Magensaft 103, 442, 455, 617; Kalorienwert 828.
Kaseinokyrin 134.
Kaseinsäure 81, 85, 159.
Kastorin 795.
Katalase 7, 12; s. die Flüssigkeiten und Gewebe.
Katalysatoren und Katalyse 10, 11, 54—59.
Kataphorese 42, 43.
Katarakt der Linse 586.
Kathämoglobin 276.
Katzenmilch 625.
Kefir 491, 620, 624.
Kephalin 234, 235, 573, 580, 628, 890.
Kephalinsäure 234, 890.
Kephalopoden; Fleisch 544, 571; Kollagen 115; Leber 362.
Kerasin 575, 577, 580.
Keratin 91, 111—114, 787.
Ketone; Verhalten im Tierkörper 733, 734.
Ketosen 189, 190, 200.
Kiefersameneiweiss 156, 159.
Kieselsäure; Vorkommen im Bindegewebe 518, in Blut 257, in Federn und Haaren 788, im Harne 727, im Hühnerei 598, 602, 604, in Knochen 526.
Kinasen, 11; s. Blutgerinnung und Pankreassaft.
Kinderharn 639, 646.

Kindspech; s. Mekonium.
KJELDAHLsche Stickstoffbestimmungsmethode 654.
Klupein 109, 110, 150.
Klupeovin 603.
KNAPPsche Zuckerbestimmungsmethode 764.
Knochen und Knochengewebe 522—528, 721; Verdauung 444, 445; Umsatz im Hunger 838, 839.
Knochenerde 523, 524.
Knochenmark 221, 222, 232, 240, 241, 525.
Knorpel 116, 518—522; Verdauung 444, 445, 481.
Knorpelleim 521.
Koaguline 303.
Koagulosen 133.
Koalbumosen 133.
Koapeptide 133.
Kobragift 295, 305.
Kochenille 793.
Kochenillesäure 793.
Kochsalz s. Chlornatrium.
Koeffizient; HAESERscher 728, urotoxischer 716.
Koffein 178, 179, 558; Verhalten im Tierkörper 675.
Kohlehydrate 189—220; im Harne 708—709; in Proteinen 83, 84, 162, 249, 250; Bedeutung für Azetonbildung 771, für Fettbildung 534, 861, für Glykogenbildung 366, 367, 369, 370, für Muskelarbeit 561, 565, 566; Einwirkung auf Eiweiss-Umsatz 856, 857, auf Darmfäulnis 491, 492, 686; Resorption 505—508; Kalorienwert 829, 833; unzureichende Zufuhr 846; s. im übrigen die verschiedenen Kohlehydrate.
Kohlehydratphosphatide 234.
Kohlenoxydblutproben 275.
Kohlenoxydhämochromogen 277.
Kohlenoxydhämoglobin 269, 274 286.
Kohlenoxydmethämoglobin 275.
Kohlenoxydvergiftung 274, 376, 552, 645.
Kohlensäure; Assimilation 1, 2; im Blute 800, 801—805, 813—815; im Darme 489; in der Lymphe 323, 805; im Magen 457; in Muskeln 559, 560, 565; in Sekreten 806, 817; in Transsudaten 806; Wirkung auf Magensaftabsonderung 435; Kalorienwert 831.
Kohlensäureausscheidung; bei Arbeit und Ruhe 560, 565, 868, 869; Abhängigkeit von Nahrung 534, 798, 872, von Temperatur 870; Ausscheidung durch Haut 798.
Kohlensäurehämoglobin 275, 802.
Kokzinsäure 793.
Kollagen 91, 115—117, 481, 516, 518, 521, 522.
Kolloid 165, 349, 591, 592.
Kolloide 36—54, 94; Ausfällung 43—52; Filtrierbarkeit 40; innere Reibung 42, Opt. Eigenschaften 41; Osmot. Druck 39.
Kolloidumhüllung 46.
Kolloidzysten 591.
Kolostrum 623, 629.
Kommabazillen 457.
Komplemente 71.
Konalbumin 600.
Konglutin 828, 829.
Kopaivabalsam und Harn 741.
Koprosterin 416, 418, 494.
Kornea 522, 586.
Korneamukoid 522, 523.
Kornein 91, 120, 121.
Kornikristallin 121.
Kostmasse verschiedener Volksklassen 874, 875, 878.
Krabbenextrakt 548.
Krappfarbstoff 527, 741.
Kraftwechsel 821, 828, 830; s. im übrigen Kap. 18, Stoffwechsel.
Kreatin 158, 544, 545, 546, 658; Beziehung zur Harnstoffbildung 545, 647, zur Arbeit 563.
Kreatinin 158, 544, 545, 657—661; Beziehung zur Arbeit 563, 565, 659.
Kresolschwefelsäure 686, 687.
Krinosin 579.
Kristalbumin 585.
Kristallfibrin 585.
Kristalline 585, 586.
Kristalllinse 584—586.
Kröpfe 349.
Krotonsäure 777.
Krustaceorubin 793.
Kuhmilch 609—624; allgemeines Verhalten 609, 610; Analysen 621—624; Gerinnung mit Lab 610, 615; Zusammensetzung 623.
Kuminsäure 736; Verhalten im Tierkörper 737, 738.
Kuminursäure 738.
Kumys 620, 624.
Kupfer; Vorkommen im Blute 257, 311, in der Galle 391, 406, 415, in Leber 362, in Farbstoffen 287.
Kyestein 782.
Kynurensäure 695, 700, 716.
Kyrine 134, 135.
Kyroprotsäuren 83.
Kystome 591—594.

Lab, s. Chymosin.
Labdrüsen 431.
Labzellen 432.
Lachs; Fleisch 543, 568, 845; Sperma 108, 174, 589, 590.
Lackfarbe des Blutes 294.
Lävuline 217.
Lävulinsäure 198, 200, 619.
Lävulose s. Fruktose.
Laiose 766.
Lakkase 12, 13.
Laktalbumin 105, 618.
Laktase 463, 469, 505, 620.
Laktazidase 196.
Laktoglobulin 618.
Laktokrit 622.
Laktose; s. Milchzucker.

Laktosurie 767.
Lamm; Darmsaft 461—463.
Lanolin 419.
Lanopalmitinsäure 795.
Lanozerin 795.
Lanozerinsäure 795.
Laurinsäure 221, 222, 612, 795.
Leber 355—363; Beziehung zur Blutgerinnung 304, 307, zur Fibrinogenbildung 240, 241, zur Harnsäurebildung 667—669, zur Harnstoffbildung 650, 651, zur Lymphbildung 327, 328; Blut der Leber 314, 373; Eiweissvorrat 355, 363; Zuckerbildung 372, 373, 375—379.
Leberatrophie; akute, gelbe 18, 360; Wirkung auf Harn 360, 552, 651, 708, 778.
Leberexstirpation; Ausscheidung von Ammoniak 651, 667, von Harnsäure 667, von Harnstoff 651, von Milchsäure 552, 667.
Leberzirrhose, Aszitesflüssigkeit dabei 336; Wirkung auf Harn 651.
LEGALsche Azetonreaktion 774.
Legumin 105.
Leichenalkaloide 24.
Leichenwachs 531.
Leim 78, 79, 94, 116—119, 122, 159; Beziehung zur Glykogenbildung 367, 368; Nährwert 853, 854; Verdauung 444, 477, 480.
Leimgebendes Gewebe; s. Kollagen.
Leimpeptone 118, 119, 134, 444.
Leimsäure 117.
Leinöl; Verfütterung davon 530, 634.
Leistungszuwachs 841.
LEOS Zucker 766.
Lepidoporphyrin 793.
Lepidotsäure 793.
Lethal 228.
Leukämie; Blut 179, 319, 320, 664; Harn 655, 675, 721; Milz 348.
Leukomaine 25, 548, 716.
Leukonuklein 298, 299, 343.
Leukozyten; Beziehung zur Resorption 501, 503; s. im übrigen farblose Blutkörperchen.
Leuzin 84, 138—140; Abbau 14, 647, 648, 668, 731, 732; Menge in Proteinen 105, 113, 122; Übergang in den Harn 715, 778; Azetonbildung 770.
Leuzinimid 140.
Leuzinsäuren 139.
Leuzylalanylglyzin 86.
Leuzylalaninanhydrid 90.
Leuzyldiglyzylglyzin 88.
Leuzylleuzin 88, 89.
Leuzylpentaglyzylglyzin 88.
Leuzyltyrosin 86.
Lezithalbumine 102, 103, 104, 432, 638.
Lezithine 228, 230—234; Beziehung zur Hämolyse 262, zur Protoplasmagrenzschicht 21, 22, zur Resorption 509, zur Synthese organischer Körperbestandteile 845; s. im übrigen die verschiedenen Gewebe und Säfte.
Lezithinzucker 231, 253, 359.
Lichenin 217.
LIEBENsche Azetonreaktion 774.
LIEBERMANN-BURCHARDs Cholesterinreaktion 417.
Lienasen 18, 347.
LIFSCHÜTZ' Cholesterinreaktion 418.
Ligamentum Nuchae 114, 115, 517.
Lignin 219.
Linolensäurereihe 222.
Linolsäure 221, 222.
Linsenfasern 585.
Linsenkapsel 165, 584.
Lipanin; Resorption 510.
Lipase 61; im Blute 255; im Darme 463, 464; im Fettgewebe 534, 535; im Magen 438, 448; in der Milch 619; im Pankreassafte 472, 474.
Lipochrome 257, 598.
Lipoide 21, 230, 262, 419; Beziehung zur Protoplasmagrenzschicht 21, 22, zur Eientwickelung 606.
Lipoidschwefel 573, 579, 580.
Lipolyse 16; im Blute 255; in Lungen 819.
Lipurie 778.
Lithium 22, 311.
Lithiumlaktate 554.
Lithiumurat 671.
Lithobilinsäure 497.
Lithofellinsäure 399, 497.
Lithursäure 716.
Livetin 596.
Löwenharn 662.
Lotahiston 106, 107.
Lungen 807, 818—820.
Lungenkatheter 813.
Lungensteine 820.
Luteine 257, 285; in Corp. lutea 285, 590; im Blutserum 257; im Eidotter 598; Beziehung zu Hämatoidin 285, 590.
Lymphagoga 327.
Lymphdrüsen 119, 240, 342.
Lymphe 322—329, 805.
Lymphzellen; s. die farblosen Blutkörperchen.
Lysalbinsäure 124.
Lysatin und Lysatinin 158.
Lysin 81, 85, 157, 158; Menge in Proteinen 105, 113, 122, 159.
Lysinpepton 134.
Lysursäure 158.
Lysylglyzylpeptid 90.
Lysyllysin 86.
d-Lyxose 887.

Mästung 851, 860, 861.
Magen; Bedeutung für die Verdauung 454 bis 457; Beziehung zur Darmfäulnis 457, 493; Selbstverdauung 458; Verdauung im Magen 450—458.
Magendrüsen 431.
Magenfistel 432, 433.
Mageninhalt; s. Chymus.
Magenlipase 438, 448.
Magensaft 432—450; Absonderung 432—436, 449, 450, 472; Bestimmung des Säuregrades

459—461; Wirkung 440—448, 450; Zusammensetzung 436—438.
Magenschleimhaut 431.
Magnesiumsalze; Vorkommen im Harne 720, 780, 782, 839, in Knochen 524, 528, in Muskeln 556, 570, 571, in Konkrementen 497, 784; s. im übrigen die verschiedenen Gewebe und Säfte.
Makrele; Fleisch 568; Sperma 106, 108.
Maleinsäure 279.
Maltase 65, 214, 255, 426, 427, 429, 463.
Maltodextrin 218.
Maltose 212—214, 218, 370, 427, 473, 484; Resorption 505, 506; Vorkommen im Harne 766.
Mandelsäure 736.
Mangan 13, 257, 311, 415.
Mannit 190, 201, 205, 367.
Mannononose 195.
Mannonsäure 201.
Mannose 192, 195, 200, 201, 205, 220, 370.
Marcitin 25.
Margarin und Margarinsäure 224.
Markscheide 574.
Martamsäure 175.
MASCHKEs Kreatininreaktion 660.
Mastixemulsion 95, 100, 131.
Maulbeersteine 175, 784.
Mekonium 496.
Melanine 354, 790—793; im Auge 584; im Harne 752, 791.
Melanogen 752.
Melanoidine 78, 81, 792.
Melanoidinsäure 791.
Melanotische Geschwülste 752, 791, 792.
Melissylalkohol 228.
Membrane, semipermeable 26.
Membranine 165, 522, 584.
Menschenfett 222, 224, 530.
Menschenmilch 625—630.
Menstrualblut 257, 315.
Menthol; Verhalten im Tierkörper 740.
Mentholglukuronsäure 768.
Merkaptan; aus Proteinstoffen 79, 112, 488.
Merkaptursäuren 741.
Mesitylen; Verhalten im Tierkörper 737.
Mesitylensäure 737, 738.
Mesitylenursäure 738.
Mesoinosit 550.
Mesoporphyrin 283.
Metakaseinreaktion 617.
Metalbumin 337, 592.
Metallalbuminate 94.
Metaphosphorsäure; Eiweissreagenz 97, 744; in Nuklein 170; in Pseudonuklein 171.
Metazym 302.
Methämoglobin 269, 272, 273; im Harne 750.
Methal 228.
Methan 489.
Methose 200.
Methyläthylmaleinsäureanhydrid 279.
Methylamin 233.
Methylenitan 200.
Methylglykokoll; s. Sarkosin.
Methylglyoxal 193, 196.
Methylguanidin 546, 548, 660, 662, 716.
Methylguanidinessigsäure; s. Kreatin.
Methylharnstoff 657.
Methylhydantoinsäure 732.
Methylimidazol 193.
Methylindol 153; s. Skatol.
Methylindolin 691.
Methylmerkaptan 81, 488, 489, 742.
Methylpentosen 188, 197.
Methylpyridin; Verhalten im Tierkörper 736, 739.
Methylpyridylammoniumhydroxyd 741.
Methylthiophen 739.
Methyluramin 546, 660.
Methylxanthin 178, 179, 675, 676.
Mikroorganismen im Darme 484, 486, 490, 493.
Mikrotonometer 810.
Milch 609—636; Ausnützung im Darme 504, 512, 626; Verhalten im Magen 452, 455, 626; s. im übrigen die verschiedenen Milchsorten.
Milchdrüsen 608.
Milchfett 612, 626; Abstammung 634.
Milchphosphorfleischsäure 610, 618.
Milchsäuregärung 9, 196, 202, 552; im Darme 484, 486, 505, im Magen 457, in der Milch 610, 620.
Milchsäuren 142, 551; Vorkommen im Harne 667, 668, 708, in Knochen 527; Beziehung zur Harnsäurebildung 667, 668; s. im übrigen Fleisch- und Gärungsmilchsäure.
Milchzucker 212, 215, 619, 620; Kalorienwert 828; Resorption 505, 506; Übergang in Harn 619, 767; Ursprung 608, 635.
MILLONs Reaktion 97, 99.
Milz 345—349; Beziehung zum Eisenstoffwechsel 348, 889, zur Harnsäurebildung 348, 349, 669, zur Verdauung 348, 469; Blut der Milz 315.
Milznukleoproteid 143, 346.
Mineralsäuren; alkalientziehende Wirkung und Wirkung auf Ammoniakausscheidung 640, 641, 725, 805, 844.
Mineralstoffe; Ausscheidung im Hunger 720, 722, 838; unzureichende Zufuhr 842—846; s. im übrigen die verschiedenen Gewebe und Säfte.
Mingin 716.
Mischung der Stickstoffsubstanzen im Harne 645, 646, 664, 712.
MÖRNERsche Tyrosinprobe; s. DENIGÈS Probe.
Molekularbewegung 42.
MOLISCHsche Zuckerprobe 204.
Molkeneiweiss 615.
Monoaminosäuren s. Aminosäuren.
Monosaccharide 189—207.
Monoxystearinsäure 222, 226.
MOOREsche Zuckerprobe 202, 213.
Morphin; im Harne 710, 741; in Milch 636.
Mukoide 91, 162, 164; in Transsudaten 334, 336; s. im übrigen die verschiedenen Gewebe.
Mukoproteosen 445.

Multirotation 192.
Mundschleim 423.
Murexidprobe 672.
Muskarin 235.
Muskelarbeit; chemische Prozesse 15, 560 bis 567; Einwirkung auf Stoffwechsel 563 bis 565, 659, 662, 721, 867.
Muskelfarbstoffe 543.
Muskelfasern 536; Permeabilität 34, 557.
Muskelkraft; Ursprung 565, 566.
Muskeln; glatte 570; quergestreifte 536—570; Autolyse 553; Blut der Muskeln 315, 560; Extraktivstoffe 544, 547, 548; Kalorienwert 829; Zusammensetzung 567—570.
Muskelplasma 537, 538, 541—543.
Muskelserum 537.
Muskelstarre 557—559.
Muskelstroma 540.
Muskelsyntonin 132, 159, 541.
Muskelzucker 551.
Muskulamin 548.
Muskulin 539, 540—543, 558.
Muzin 91, 161—164; im Harne 716, 743, 744, 748; Verdauung 163, 444, 481.
Muzinähnliche Substanzen; in Galle 390, 408; im Harne 716, 743; in Nieren 638.
Muzinogen 162, 422, 603.
Muzinoide; s. Mukoide.
Myelin 233, 235, 574, 580.
Myoalbumin 538, 540.
Myofibrin 541.
Myogen 542, 543.
Myogenfibrin 538, 542, 558, 559.
Myoglobulin 538, 540.
Myohämatin 543.
Myoproteid 543.
Myosin 289, 537, 538—540, 541, 542; Resorption 498.
Myosinferment 541, 542.
Myosinfibrin 538, 540, 542, 559.
Myosinogen 541, 542.
Myosinosen 128.
Myristinsäure 221, 222, 612, 795.
Myrizin 228.
Myrizylalkohol 228.
Mytolin 541.
Myxoedem 350, 517.

Nabelstrang 162, 517, 518.
Nackenband; s. Ligamentum Nuchae.
Nägel 111, 112, 788.
Nager; Gallensäuren 399.
Nahrung; Einfluss auf Absonderung von Darmsaft 461, Galle 388, Magensaft 434, Milch 632, Pankreassaft 467—469; Einwirkung auf Blut 316, auf Harn 501, 645, 658, 664, 682, 686, 708, auf Stoffwechsel 841—846, 848, 855—861; künstliche Nahrung 847; unvollständige Nahrung 841—847.
Nahrungsbedürfnis 849, 875—880.
Nahrungsstoffe; notwendige 821; Verbrennungswärme 828—829.
Naphthalin; Einwirkung auf Harn 741—742; Verhalten im Tierkörper 735—740.
Naphthalinsulfoderivate der Aminosäuren; s. die verschiedenen Aminosäuren.
Naphtindol 691.
Naphthol; Reagenz auf Zucker 204, 761; Verhalten im Tierkörper 710, 742.
Naphtholglukuronsäure 742.
Naphthoresorzinreaktion 207, 211, 769.
Naphthylisozyanatverbindungen der Aminosäuren; s. die verschiedenen Aminosäuren.
Narkotika; Beziehung zur Glykogenbildung 367.
Native Eiweisskörper 94.
Natriumalkoholat; als Verseifungsmittel 223, 227.
Natriumsalizylat; als Cholagogum 389, 390.
Natriumverbindungen; Ausscheidung durch den Harn 724; Verteilung auf Formelemente und Säfte 22, 23; s. im übrigen die verschiedenen Säfte und Gewebe.
Nebennieren 232, 352—354; Bez. zum Diabetes 376, 380.
Neosin 548.
Neossin 165.
Neottin 229, 598.
Neozym 302.
Nepenthesenzym 438.
Nerven 23, 111, 572, 573, 581.
Neuberg-Rauchwergers Cholesterinreaktion 418.
Neuridin 574, 579, 595.
Neurin 234, 235, 548.
Neurochitin 581.
Neurokeratin 111, 573, 580, 581.
Neurostearinsäure 578.
Neutralfette; s. Fette.
Nieren 638; Beziehung zur Bildung des Harnstoffes 651, der Hippursäure 684.
Nikotin; Wirkung auf Magengase 457.
Nitrate 5, 15; im Harne 723.
Nitrile; Verhalten im Tierkörper 732.
Nitrobenzaldehyd; Verhalten im Tierkörper 737, 738.
Nitrobenzoësäure 738.
Nitrobenzol 737.
Nitrobenzylalkohol 741.
Nitrohippursäure 738.
Nitrophenol 737.
Nitrophenylpropiolsäure; Reagenz auf Zucker 761; Verhalten im Tierkörper 690, 693.
Nitrosoindolnitrat 153.
Nitrotoluol; Verhalten im Tierkörper 740.
Nitrotoluolsulfoverbindungen der Aminosäuren, s. die verschiedenen Aminosäuren.
Norisozuckersäure 209.
Novain 547, 548, 716.
Nubecula 639, 716, 779.
Nukleasen 173, 345, 463, 465, 477, 480.
Nukleinbasen; s. Purinbasen.
Nukleine 169, 170; Verhalten zu Magensaft 170, 445, zu Pankreassaft 480.
Nukleinplättchen 291.

Nukleinsäuren 168, 170—177, 673, 887; im Harne 715, 748.
Nukleoalbumine 20, 91, 102, 170; in Galle 390, 410; im Harne 748; in Nieren 638; in Transsudaten 330; Verhalten zur Pepsinverdauung 103, 170, 444.
Nukleohiston 106, 290, 343; Beziehung zur Blutgerinnung 298; im Harne 749.
Nukleon 548, 570, 588; in Milch 618, 628.
Nukleoprotamine 168, 590.
Nukleoproteide 20, 91, 103, 168—170; s. im übrigen die verschiedenen Organe.
Nukleoside 887.
Nukleosin 186.
Nukleotide 172, 176.
Nukleotin 172, 175.
Nukleotinphosphorsäure 175.
Nutzeffekt, physiologischer 834.
NYLANDERS-Reagenz; s. ALMÉN-BÖTTGERsche Zuckerprobe.

Oberflächengesetz 865, 866.
Oberflächenspannung 28, 50, 51.
OBERMAYERS Indikanprobe 692.
OBERMÜLLERS Cholesterinreaktion 418.
Oblitin 548.
Ochronose 522.
Ölsäure 221, 225.
Ösophagusfistel 433.
Ohr; Flüssigkeiten 586.
Oktadezylalkohol 795.
Oktodekapeptid 86, 88.
Olein 225.
Oleyllezithin 230.
Oligämie 318.
Oligozythämie 319.
Oligurie 729.
Olivenöl: Resorption 510; Wirkung auf Gallenabsonderung 389.
Onuphin 165.
Oorodein 602.
Oozyan 602.
Opalisin 618, 627.
Opium; Übergang in die Milch 636.
Optogramme 583.
Organe; Gewichtsverluste beim Hungern 839.
Organeiweiss 850, 851.
Organische Säuren; Verhalten im Tierkörper 725, 731.
Ornithin 84, 90, 156, 737, 739.
Ornithursäure 156, 158, 737.
Orthonitrophenylpropriolsäure s. Nitrophenylpropriolsäure.
Orotsäure 612, 619.
Orylsäure 618.
Orzinprobe 198, 211, 768.
Osamine der Zuckerarten 193.
Osazone 194, 195.
Osimine 193.
Osmose 30; Osm. Versuche 30, 34.
Osmotischer Druck 27—36; von Kolloiden 39, 40; s. im übrigen die verschiedenen tier. Flüssigkeiten.
Osone 195.
Ossein 116, 523.
Osseoalbumoid 523.
Osseomukoid 162, 523.
Osteomalazie 527, 528.
Osteosklerose 527.
Otholithen 586.
Ovalbumin 84, 105, 600, 601; Beziehung zur Glykogenbildung 368; Resorption 498.
Ovarialzysten 591—594.
Ovin 598.
Ovoglobulin 599.
Ovomukoid 165, 601.
Ovomuzin 599.
Ovovitellin 84, 91, 103, 105, 595.
Oxalatsteine 784.
Oxalsäure; im Harne 678; Verhalten im Tierkörper 678, 731.
Oxalsaurer Kalk; s. Kalziumoxalat.
Oxalursäure 663, 678.
Oxanthranol 7.
Oxime der Zuckerarten 192.
Oxonsäure 663
Oxyaminobernsteinsäure 81, 84, 144.
Oxyaminokorksäure 81, 84, 144.
Oxyaminosäuren 80, 81, 84, 144, 207.
Oxyäthylsulfonsäure; Verhalten im Tierkörper 733.
Oxybenzoesäure; Verhalten im Tierkörper 737, 738.
Oxybenzole 735.
Oxybuttersäure 776; im Blute 805; Nachweis und Bestimmung 777; Übergang in den Harn 725, 770, 772—777.
Oxychinolin 740.
Oxycholesterin 795.
Oxydasen 11—14; s. im übrigen die Gewebe und Säfte.
Oxydationen 3—8, 11—14, 730, 731, 735, 807; im Diabetes 377.
Oxydationsfermente; s. Oxydasen.
Oxydiaminokorksäure 81, 85, 159.
Oxydiaminosebazinsäure 81, 85, 158.
Oxyfettsäuren; im Tierfett 222, 227.
Oxygenasen 12.
Oxyhämatin 278—280.
Oxyhämozyanin 287.
Oxyhämoglobin 265, 266—271; Dissoziation 267, 268, 808, 809, 817; Menge im Blute 265, 310, 312, 314, 317; Übergang in den Harn 750.
Oxyhydroparakumarsäure 695.
Oxyisovaleriansäure 732.
Oxykarbazol 735.
Oxymandelsäure 695, 700.
Oxymethylpyrazinkarbonsäure 208.
Oxynaphthalin 735.
Oxyphenylaminopropionsäure; s. Tyrosin.
Oxyphenyläthylamin 81, 129, 480, 793.
Oxyphenylbrenztraubensäure 698.
Oxyphenylessigsäure 488, 695, 739.
Oxyphenylpropionsäure 488, 695, 739.
Oxyprolin 81, 85, 150; Menge in Proteinen 105, 122.

Oxyproteine 82.
Oxyproteinsäure 639—640, 711, 713.
Oxyprotsulfonsäure 82.
Oxypyrimidin 186.
Oxypyrrolidinkarbonsäure; s. Oxyprolin.
Oxysäuren, aromatische; Übergang in den Harn 488, 695, in Schweiss, 797.
Ozon im Organismus 4.
Ozonüberträger 270.

Palmitin 224.
Palmitinsäure 221, 224, 225.
Palmityllezithin 230.
Pancreatic Casein 483.
Pankreas 465—467; Beziehung zur Diabetes 378—381, zur Glykolyse 254, 381—383, zur Resorption 504, 508, 512, 513; Ladung 469.
Pankreasdiabetes 378—381.
Pankreasdiastase 472, 473, 484.
Pankreaslab 470, 472, 482.
Pankreasproteide 170, 197, 466.
Pankreassaft 467—483; Absonderung 467 bis 472; Wirkung auf Nährstoffe 473—481, auf Peptide 89, 481, 482.
Pankreassteine 483.
Papayotinwirkung 133, 479.
Parabansäure 663.
Parachymosin 445, 446.
Paraglobulin; s. Serumglobulin.
Paraglykocholsäure 394.
Parahämoglobin 269.
Parahiston 108.
Parakasein 616.
Parakresol; Entstehung bei der Fäulnis 488, 686, 687.
Paralbumin 337, 350, 592.
Paramidophenol 735.
Paramilchsäure; s. Fleischmilchsäure.
Paramuzin 593.
Paramyosinogen 540, 542, 543.
Paranuklein; s. Pseudonukleine.
Paranukleinsäure 597, 617.
Paraoxyphenylessigsäure 488, 695.
Paraoxyphenylpropionsäure 488, 695.
Paraoxypropiophenon; Verhalten im Tierkörper 740.
Parapepton 444.
Parathyreoidea 350.
Paraxanthin 178, 179, 676; im Harne 675.
Parenteral eingeführtes Eiweiss 497, 498.
Parotis 421.
Parotisspeichel 424.
Parovarialzysten 594.
Pektinstoffe 217, 219.
Pemphigus chronicus 338.
Pennatulin 121.
Pennazerin 795.
Pentakrinin 793.
Pentapeptide 86.
Pentamethylendiamin; s. Kadaverin.
Pentosamine 208, 209.
Pentosane 196; Verdauung 515.
Pentosen 189, 196—200; Beziehung zur Glykogenbildung 197, 367; im Blute 253; im Harne 199, 767, 768, 769; in Milch 621; in Nukleinsäuren 168, 172.
Pentosid 547.
Penzoldts Azetonreaktion 774.
Pepsin 16, 438—445, 447, 461; Nachweis im Mageninhalte 459, im Harne 715.
Pepsinähnliche Enzyme 438.
Pepsinchlorwasserstoffsäure 445.
Pepsindrüsen 431.
Pepsinglutinpepton 134.
Pepsinogen 449.
Pepsinproben 440—442.
Pepsinverdauung 442—445; Produkte derselben 127, 129, 130, 444.
Peptasen 475.
Peptide oder Polypeptide 86—90, 125, 152; im Harne 715; Beziehung zur Alkaptonurie 697, zur Harnstoffbildung 732; Verhalten zu Enzymen 89, 255, 464, 481, 482.
Peptochondrin 520.
Peptoide 480.
Peptone 80, 81, 88, 125—131, 133—135, 444; Resorption 456, 499—503; Vorkommen im Harne 742, 746.
Peptonurie 746.
Peptozym 306.
Perikardialflüssigkeit 330, 333.
Perilymphe 586.
Peritonealflüssigkeit 330, 334—336.
Perkaglobulin 603.
Permeabilität 31—33; der Blutkörperchen 32, 33, 264, 889, der Gefässwand 336, der Muskeln 34, 557.
Peroxydasen 11—13.
Peroxyprotsäure 82, 83.
Perspiratio insensibilis 823.
Pettenkoferscbe Gallensäureprobe 392.
Pferdemilch 624, 625.
Pflanzen; Chemische Vorgänge 1, 2.
Pflanzengummi 215, 217, 219.
Pflanzenschleim 215, 217, 219.
Pfortaderblut 314, 373, 505, 648.
Pfründner; Kostsätze 880.
Phacozymase 585.
Phasen 49.
Phaseomannit 549.
Phenazetursäure 685, 736.
Phenole; Ausscheidung durch Harn 488, 686—689, 739, 741, beim Hungern 490; Entstehung bei Fäulnis 82, 488, 686; Verhalten im Tierkörper 488, 686, 687, 739, 740.
Phenolglukuronsäure 210, 687, 709, 711.
Phenolschwefelsäure; im Harne 686, 687; im Schweisse 797.
Phenylalanin 81, 82, 85, 117, 148; Menge in Proteinen 105, 113, 122; Verhalten im Tierkörper 683, 735, 737, bei Alkaptonurie 696, 697.
Phenylaminoessigsäure; Verhalten im Tierkörper 736.
Phenylaminopropionsäure s. Phenylalanin.

Phenylbrenztraubensäure 697.
Phenylbuttersäure 736.
Phenylessigsäure; Entstehung bei Fäulnis 82, 488; Verhalten im Tierkörper 685, 736.
Phenylglukosazon 194, 204.
Phenylhydrazinprobe 194; im Harne 759, 760.
Phenylisozyanatpeptone 134.
Phenylisozynatverbindungen der Aminosäuren; s. die verschiedenen Aminosäuren.
Phenylkapronsäure 736.
Phenylketopropionsäure 735, 737.
Phenylmilchsäure 697, 735, 737.
Phenyloxypropionsäure 736.
Phenylpropionsäure; Entstehung bei Fäulnis 82, 488, 682; Verhalten im Tierkörper 682; 736.
Phenylvalerjansäure 736.
Philothion 14.
Phlebin 265.
Phlorhizindiabetes 374, 384, 387, 710.
Phlorhizinvergiftung 358, 374, 690, 710.
Phlorogluzin, als Reagenz 198, 211, 459, 768.
Phosphate; im Harne 639, 719—722, 780, 782, 839; Bedarf an solchen 845; Beziehung zur Synthese organischer Zellbestandteile 845; s. im übrigen die verschiedenen Phosphate.
Phosphatide 221, 228—237; s. im übrigen die verschiedenen Gewebe und Säfte.
Phosphatsteine 784.
Phosphaturie 721.
Phosphoglykoproteide 161, 167.
Phosphoproteine 91, 102.
Phosphorfleischsäure 256, 544, 548, 574, 610, 618; im Harne 715; Beziehung zur Muskelarbeit 562, 567.
Phosphorhaltige Harnbestandteile 715, 826.
Phosphorsäure; im Harne 719—722, 726; Entstehung bei Muskelarbeit 563.
Phosphorstoffwechsel 826, 845.
Phosphorvergiftung; Einwirkung auf Ammoniakausscheidung 651, auf Blut 241, 243, auf Galle 410, 414, auf Harnstoffausscheidung 645, 651, auf Milchsäureausscheidung 552, 708; Fettdegeneration als Folge davon 358, 532; Leber dabei 18, 358, 360; Veränderungen des Harnes 360, 552, 645, 651, 708, 713, 778.
Photomethämoglobin 273.
Phrenin 579.
Phrenosin 577, 578, 580.
Phtalsäure; Verhalten im Tierkörper 735.
Phylloerythrin 405.
Phylloporphyrin 265, 283.
Phyllozyanin 283.
Phymatorhusin 791; im Harne 752, 791.
Physetölsäure 228.
Phytase 549.
Phytin 549.
Phytosterine 417.
α-Picolin; Verhalten im Tierkörper 739.
Pilokarpin; Wirkung auf Absonderung von Darmsaft 462 und von Speichel 430; auf Ausscheidung von Harnsäure 665, von Kohlensäure im Magen 457.
Piperidinglykosurie 376.
Pirias Tyrosinprobe 149.
Plasma; s. Blutplasma.
Plasminsäure 177.
Plasmolyse 30, 31.
Plasmoschise 297.
Plasmozym 302.
Plastein 133, 448, 483.
Plastin 171.
Plazenta 404, 411, 606.
Pleuraflüssigkeit 330, 334.
Pneumonisches Infiltrat; Lösung desselben 19, 342, 820.
Poikilozytose 319.
Polarisationsprobe, im Harne 760, 765.
Polypeptide; s. Peptide.
Polypeptidphosphorsäure 617.
Polyperythrin 793.
Polysaccharide 189, 215—220.
Polyurie 729.
Polyzythämie 318.
Präglobulin 290, 297, 298, 344.
Präputialsekret 795.
Präzipitine 71, 255, 498.
α-Prolin 81, 85, 150; Menge in Proteinen 105, 113, 122, 150.
Prolylalanin 86.
Propepsin 449.
Propeptone 125.
Propylbenzol; Verhalten im Tierkörper 736.
Propylenglykol; Beziehung zur Glykogenbildung 367.
Prosekretin 435, 464, 471.
Prostatakonkremente 166, 579 590.
Prostatasekret 588.
Prostethische Gruppe 168.
Protagon 573, 574—576.
Protalbinsäure 124.
Protalbumosen 127, 131, 132.
Protamine 78, 90, 107—110, 135, 590.
Proteide 91, 161—171; s. im übrigen die verschiedenen Proteidgruppen.
Proteine; s. Kap. 3 und die verschiedenen Proteinstoffe.
Proteinochrom 151.
Proteinsäuren; im Blute 256; im Harne 712 bis 714.
Proteosen 125, 128, 129—131.
Prothrombine 244, 246, 297, 299—301.
Protogen 125.
Protokatechusäure; Verhalten im Tierkörper 689.
Protokyrine 134.
Protone 109.
Protoplasma 20—22.
Protosyntonose 159.
Protsäure 544.
Pseudochylöse Ergüsse 335.
Pseudoglobulin 247.
Pseudoglykogenbildner 370, 371.
Pseudohämoglobin 272.
Pseudomuzin 165, 592, 593; in Aszitesflüssigkeit 335; in der Gallenblase 410.

Pseudonukleine 103, 170, 596, 617.
Pseudonukleinsäure; s. Paranukleinsäure.
Pseudopepsin 438, 461.
Pseudoxanthin 548.
Pseudozerebrin 578.
Psittakofulvin 793.
Psyllaalkohol 794.
Psyllasäure 794.
Ptomaine 24; im Harne 716.
Ptyalin 426—429.
Pulmoweinsäure 818.
Purin 178.
Purinbasen 171, 172, 178—185 256; Bez. zur Muskelarbeit 544, 563; im Harne 675 bis 678; Verbindungen mit Diazokörpern 180, 888.
Purpur 793.
Putreszin 25, 157, 716, 778.
Putrin 25.
Pyin 334, 340, 342.
Pyinsäure 342.
Pylorusreflex 452.
Pylorussekret 450.
Pyogenin 341, 577.
Pyosin 341, 577.
Pyoxanthose 342.
Pyozyanin 342; im Schweisse 798.
Pyrazindikarbonsäure 208.
Pyridin; Verhalten im Tierkörper 741.
Pyridinkarbonsäure 736, 739.
Pyridinursäure 739.
Pyrimidin 178, 185.
Pyrimidinbasen 168, 171, 172, 185—187.
Pyrodinwirkung 889.
Pyromukursäure 739.
Pyromuzinornithursäure 739.
Pyroschleimsäure 739.
Pyrrolderivate 150—154, 265, 279, 701.
Pyrrolidinkarbonsäure; s. α-Prolin.

Quappe; Sperma 174.
Quecksilbersalze; Giftwirkung 23.
Quellung 53.
Querzit; Beziehung zur Glykogenbildung 367.
Quittenschleim 219.
Quotient; Harnkohlenstoff: Stickstoff 729, 827; Stickstoff: Homogentisinsäure 697; Stickstoff: Zucker 383—385, 387; Respirationsquotient 387, 534, 565, 830, 831, 838, 869; Harnquotient, kalorischer 827, 834.

Rachitis 527, 528.
Reaktionsgeschwindigkeit 54.
Reduktasen 14, 15.
Reduktionsprozesse 3, 5, 13—15; s. im übrigen die verschiedenen Kapitel.
Reduktonovain 716.
Reichert-Meissls Zahl 227.
Renntiermilch 624.
Renoschwefelsäure 638.
Resazetophenon; Verhalten im Tierkörper 740.
Reservezellulose 205.
Resorption 456, 491, 493; 497—515.
Resorzinprobe 206, 766.
Respiration des Hühnereies 604; s. im übrigen Kap. 17.
Reststickstoff; im Serum 256; im Magen 455, 456.
Retrogradation 216.
Reversibilität 54, 57, 65—67, 212.
Retikulin 91, 119, 516.
Retina 582—584.
Rhamnose 197; Beziehung zur Glykogenbildung 367.
Rhodan; Vorkommen im Harne 711, 732, im Magensaft 437, in Speichel 423, 424, 426.
Rhodizonsäure 550.
Rhodophan 584.
Rhodopsin 582.
d-Ribose 887.
Ringkot 419, 495.
Rizin 442, 478.
Rizinuslipase 223.
Roggenbrot; Ausnützung 508.
Rohfaser; Verdauung 515.
Rohrzucker 212, 213; Inversion 9, 10, 445, 505, 886; Kalorienwert 828, 833; Resorption 505, 506; Übergang im Harn 767.
Rohseide 120, 121.
Rosenbachs Gallenfarbstoffprobe 754, Harnprobe 778.
Rovidas Hyaline Substanz 263, 290, 341.
Rüböl; Fütterung damit 530.
Rückenmark 581.
Ruhe; Stoffwechsel 560—565, 840, 864, 869, 878.

Saccharose; s. Rohrzucker.
Säureamide; Verhalten im Tierkörper 731.
Säuren. Anorg.; s. Mineralsäuren. Organische; Verhalten im Tierkörper 725, 731, 732, 735. 736.
Säurezahl 227.
Salizylase 12.
Salizylsäure; Verhalten im Tierkörper 738.
Salkowskis Cholesterinreaktion 417.
Salmin 109, 110, 142, 150.
Salmonukleinsäure 171, 173, 174, 175.
Salze; Wirkung auf Stoffwechsel 862, 863; s. im übrigen die verschiedenen Salze.
Salzglykosurie 375.
Salzplasma 239.
Salzsäure; s. Chlorwasserstoffsäure.
Salzwirkung 74—76.
Samandarin 795.
Samen 587—590.
Santonin; Einwirkung auf Harn 741, 755.
Sapokrinin 472.
Saponifikation 223, 448, 474, 484, 509, 513.
Saponin 262, 419, 420.
Sarkin; s. Hypoxanthin.
Sarkolemma 536.
Sarkomelanin 791.
Sarkomelaninsäure 791.

Sauerstoff; Aktivierung 4—8; Kalorienwert 831; Mengen im Blute 800; s. im übrigen die verschiedenen Organe und Säfte; Spannung im Blute 808, 809—811, 817, in der Alveolarluft 812.
Sauerstoffkapazität 835, spezifische 816.
Sauerstoffmangel; Wirkung auf Eiweisszerfall 552, 645, 712, auf Milchsäureausscheidung 552, 553, 562, 708, auf Zuckerausscheidung 376, 552.
Sauerstoffmenge, spezifische 817.
Sauerstoffüberträger 8, 13.
Schafmilch 624.
Schalenhaut der Hühnereier 111—113, 602.
Scheinfütterung 433, 437, 872.
SCHERERS Inositprobe 550.
Schilddrüse 349—352.
Schildpatt 111.
Schlaf; Stoffwechsel 870, 878.
Schlangengift; Wirkung auf Blut 245, 295, 305, 306.
Schleim und Schleimstoff; s. Muzin und die verschiedenen Organe.
Schleimgewebe 517.
Schleimsäure 206, 367, 371, 619.
Schmalz; Resorption 511.
Schmetterlinge; Farbstoffe 664, 793.
SCHREINERsche Base 588.
SCHÜTZ-BORISSOWsche Regel 65, 442, 448, 475, 478.
Schutzkolloide 37, 45, 131.
Schwalbennester, essbare 165.
Schwefel; in Proteinen 79, 80; s. auch die verschiedenen Proteine; im Harne 711, 712, 825, 840; Verhalten im Tierkörper 712.
Schwefelmethämoglobin 275.
Schwefelsäure; Ätherschwefelsäure und Sulfatschwefelsäure 686, 687, 723; im Schweisse 797; Schwefelsäure, Wirkung auf Pepsinverdauung 442.
Schwefelwasserstoff; im Harne 712.
Schwein; Fleisch 570; Guaningicht 182; Milch 625.
Schweinefett; Resorption 510, 511.
Schweiss 92, 795—798.
Schwimmblase der Fische; Gase 816; Guanin 182.
Sclerotica 586.
Scyllit 346, 550.
Scymnol 391.
Scymnolschwefelsäure 391.
Sebazinsäure 226.
Sedimente; s Harnsedimente.
Sedimentum lateritium 639, 671, 707, 779.
Seehundfett 226, 228.
Seeigel; Sperma 106, 174.
Sehnenmukoid 445, 516, 517, 523.
Sehnenmuzin 162, 516.
Sehnenscheidenflüssigkeit 339.
Sehpurpur und Sehrot 582, 583.
Seidenleim 121—122.
Seifen; Bedeutung für Absonderungen 471, 472, für Emulgierung der Fette 485, für deren Resorption 509.
Seitenkettentheorie 71, 72.
Sekretine 390, 435, 462, 471, 472, 889.
Selbstverdauung; des Magens 458; s. sonst Autolyse.
SELIWANOFFs Fruktosereaktion 206, 766.
Semiglutin 118.
Semikarbazid; Vergiftung damit 680.
Seminose 205.
Senna; Einwirkung auf Harn 741, 755, 758.
Sensibilatoren 71, 72.
Sepien 354, 790, 792.
Sepsin 25.
Serin 84, 142; Menge in Proteinen 105, 113, 122, 142.
Serinanhydrid 142.
Serizin 91, 120—122.
Serolin 253.
Seromukoid 249, 252.
Serum; s. Blutserum.
Serumalbumin 91, 105, 240, 249—251, 601; im Harne 742, 745, 747; Resorption 490.
Serumglobulin 91, 105, 240, 246—249, 251, 258; im Harne 742, 745, 747.
Serumkasein; s. Serumglobulin.
Siedepunkt 29; Erhöhung 29.
Sinistrin 168.
Skatol 82, 153, 154, 488, 693, 694; Verhalten im Tierkörper 488, 686, 693.
Skatolaminoessigsäure 151.
Skatolessigsäure 82, 151.
Skatolfarbstoffe 693, 694.
Skatolkarbonsäure 151, 694.
Skatosin 154.
Skatoxyl 153, 686, 693.
Skatoxylglukuronsäure 210, 693, 709.
Skatoxylschwefelsäure 686, 693.
Skeletine 120.
Skelett 526, 840, 842.
Skombrin 109, 110, 135, 150.
Skombron 106.
Smegma praeputii 795.
Solanin 262.
Soldaten; Verpflegung 874, 879.
Sorbose 195, 200, 207.
Sorbit 190.
Speckhaut 294.
Spargeln; Riechstoffe im Harne 742.
Speichel 422—431; Verhalten im Magen 431, 452.
Speicheldrüsen 421; Beziehung zur Magensaftabsonderung 431, 435.
Speichelkonkremente 431.
Spektrophotometrie 286, 287.
Sperma 587—590.
Spermakristalle 588.
Spermatin 590.
Spermatozeleflüssigkeit 336.
Spermatozoen 23, 33, 589, 606.
Spermin 588.
Spezifisch dynamische Wirkung 859, 871, 872.
Spezifische Reaktionsgeschwindigkeit 56.
Spezifität, der Enzyme 67, der Antikörper 70.
Sphingomyelin 576.

Sphingosin 578.
Sphygmogenin 352.
SPIEGLERs Reagenz.
Spinnenseide 122.
Spirographin 165.
Spongin 91, 120.
Sponginosen 121.
Stärke 215—217; Hydrolyse 216, 218, 427, 473; Kalorienwert 828; Resorption 505 bis 507.
Stärkegranulose 215, 216.
Stärkezellulose 215, 216.
Stearin 224; Resorption 510.
Stearinsäure 224.
Stentorin, blaues 793.
Sterkobilin 401, 495, 703.
Sterkorin 418.
Stethal 228.
Stickoxydhämoglobin 276.
Stickstoff, freier; Menge im Blute 800; s. im übrigen die Gase der verschiedenen Flüssigkeiten; kolloidaler Stickstoff im Harne 709; Bestimmung des Harnstickstoffes 654.
Stickstoffausscheidung; bei Arbeit und Ruhe 563—565, 867, 868; beim Hungern 824, 836, 837, 840; bei verschiedener Nahrung 847—858; durch den Darm 503, 504, 824, 825; durch Harn 645, 712, 720, 823, 825, 836, 840, 852; durch Horngebilde 824; durch Schweiss 797, 824; Beziehung zur Verdauungsarbeit 501, 852; zeitlicher Verlauf 852.
Stickstoffdefizit 824, 825.
Stickstoffgleichgewicht 824, 848; s. im übrigen Kap. 18.
Stier; Spermatozoen 589.
Stör; Sperma 108, 174.
Stoffwechsel; Abhängigkeit von Aussentemperatur 870, 871, vom Alter 864, 866, von Arbeit und Ruhe 560—567, 867, vom Geschlecht 867; beim Hungern 835—840; bei verschiedener Nahrung 847—861, 872; im Schlafe und Wachen 870; Berechnung der Grösse des Stoffwechsels 826—828 832.
STOKESsche Reduktionsflüssigkeit 271.
Stroma, der Blutkörperchen 261—263, des Muskels 540.
Stromafibrin 264.
Struma 349.
Strychnin und Glykogenumsatz 364, 367, und Glykosurie 376; bergang in Harn 741.
Sturin 109 110, 150, 154, 159.
Sublingualisdrüse 420; Speichel 423.
Submaxillarisdrüse 421; Muzin 163, 164; Speichel 422, 423.
Submikronen 41.
Sulfhämoglobin 275.
Sulfonalintoxikation; Harn 282, 751.
Sulfosalizylsäure als Reagenz 744.
Sumpfgas; s. Methan.
Suprarenin; s. Adrenalin.
Suspensionskolloide 38.
Sympathikusspeichel 422.
Synalbumose 131.
Synovia 339.
Synoviamuzin 163, 331, 339.
Synovin 339.
Synthesen 1, 2; s. sonst die verschiedenen chemischen Substanzen.
Syntonin 123, 159, 541; Kalorienwert 829.

Tänien 364.
Talose 200.
Tartronsäure 668.
Tataeiweiss 599.
Taurin 145, 147, 391, 412, 544; Verhalten im Tierkörper 733.
Taurocholsäure 391, 394, 409, 489; eiweissfällende Wirkung 97, 748.
Taurocholeinsäure 395.
Taurokarbaminsäure 733.
Tee; Einwirkung auf Stoffwechsel 863.
TEICHMANNsche Kristalle 280, 751.
Tendomukoid 516, 517, 523.
Tension; der Kohlensäure, im Blute 813 bis 815, in Geweben 817, in Lymphe 323; des Sauerstoffes im Blute 808—811.
Terpentinglukuronsäure 740, 768.
Terpentinöl; Wirkung auf Gallenabsonderung 389, auf Harn 741, 742, 758; Verhalten im Tierkörper 710, 740.
Testudo; Eihäute 113, 150.
Tetanustoxin und Magensaft 457.
Tetraamidomonophosphatid 229.
Tetraglyzylglyzin 86, 481.
Tetraoxyaminokapronsäure 520.
Tetrapeptide 86, 88, 90, 481.
Tetronerythrin 287, 793.
Tetrosen 189.
Thalassin 795.
Theobromin 178, 179; Verhalten im Tierkörper 675.
Theophyllin 178, 179; Verhalten im Tierkörper 675.
Thioalkohole; Verhalten im Tierkörper 633.
Thioglykolsäure 112; Verhalten im Tierkörper 733.
Thiomilchsäure 79, 85, 112, 146.
Thiophen; Verhalten im Tierkörper 739.
Thiophensäure 739.
Thiophenursäure 739.
Thiotolen 739.
Thrombine 244—246, 297, 299—302, 304 bis 306.
Thrombogen 301, 302, 304.
Thrombokinase 301, 302, 304.
Thromboplastische Substanzen 304, 305.
Thrombosin 299.
Thrombozym 304, 305.
Thymamin 108.
Thymin 172, 174, 186.
Thyminsäure 175.
Thymus 343—345.
Thymonukleinsäuren 171, 174—177, 466.
Thyreoidea 349—352; Beziehung zur Glykosurie 380.
Thyreoglobulin 351, 352.

Thyreoproteid 351.
TOLLENS Reaktion auf Pentosen 198.
TOLLENS-RORIVES Reaktion auf Fruktose 207, auf Glukuronsäure 211.
Toluol; Verhalten im Tierkörper 682, 736.
Tolursäure 738.
Toluylendiaminvergiftung 414.
Toluylsäure 736, 737, 738.
Totenstarre des Muskels 557.
Tonus, chemischer 560.
Toxine 18, 22, 25, 70—74, 457.
Toxoide 72.
Tränen 92, 586.
Transsudate 322, 329—339, 806.
Traubenmolen 606.
Traubensäure; Verhalten im Tierkörper 731.
Traubenzucker s. Glukose.
Triamidophosphatide 229, 598, 638.
Trichloräthylglukuronsäure; s. Urochloralsäure.
Trichohyalin 787.
Triglyzylglyzin 86, 481.
Triglyzylglyzinäthylester; s. Biuretbase.
Trimethylamin 235; im Harne 716.
Triolein 222, 225.
Triosen 189, 215.
Tripalmitin 222, 224.
Tripeptide 86, 87, 481, 482.
Trippelphosphat; in Harnsedimenten 780, 782; in Harnsteinen 784, 786.
Tristearin 222, 224.
Tritikonukleinsäure 172, 177.
TROMMERsche Zuckerprobe 203, 756, 747.
Tropenbewohner; Stoffwechsel 871.
Trypsin 16, 468—470, 475—482; Einwirkung auf Proteine 127, 130, 477—481, auf Peptide 89, 481, 482; im Harne 715.
Trypsinpeptone 130, 134.
Trypsinogen 468—470,
Tryptophan 82, 85, 129, 151, 152; Menge in Proteinen 105, 151.
Tubo-ovarialzysten 594.
Tunizin 788.
Turakoverdin 793.
Turazin 793.
Tyrosinasen 12, 149, 354, 792.
Tyrosin 82, 85, 148—150, 488, 686; im Harne 778; Menge in Proteinen 105, 113, 122, 148; Verhalten im Tierkörper 488, 686, 696, 697, 735, 737; Melaninbildung 792.
Tyrosinschwefelsäure 149.

UFFELMANNs Milchsäurereagenz 459.
Ultramikroskop 41.
UMIKOFFs Reaktion 628.
Unterschweflige Säure; im Harne 712, 733.
Uraminobenzoesäuren 738.
Uraminsalizylsäure 738.
Uransalze und Glykosurie 375.
Urate 671; in Sedimenten 639, 671, 779, 781.
Urazil 172, 186.
Urease 16, 780.
Ureidoglukuronsäure 709.
Urein 656.
Urethan 657.
Urikolyse 669, 670.
Urobilin 400, 401, 700, 702—707; Beziehung zu Blutfarbstoffen 282, 283, 413, 703, zu Gallenfarbstoffen 400, 413, 489, 703.
Urobilinikterus 705.
Urobilinogen 700, 703, 705.
Urobilinoide 282, 703.
Urochloralsäure 210, 734.
Urochrom 700, 701.
Uroerythrin 700, 707.
Uroferrinsäure 711, 714.
Urofuscohämatin 752.
Uroglauzin 701.
Urohämatin 701.
Urokaninsäure 716.
Uroleuzinsäure 697, 669.
Uromelanine 701, 702.
Urometer 644.
Uronitrotoluolsäure 741.
Urophaein 701.
Uroprotsäure 713.
Uropyrryl 702.
Urorosein 694, 695, 701.
Urorubin 701.
Urorubrohämatin 752.
Urospektrin 751.
Urostealithe 785.
Urotheobromin 676.
Urotoxischer Koeffizient 716.
Uroxonsäure 663.
Uroxanthin 689.
Urozyanin 701.
Urrhodin 701.
Ursalizylsäure 738.
Ursocholeinsäure 399.
Uterinmilch 606.
Uteruskolloid 594.

Valeriansäure 81, 139.
Valin 84, 137; Menge in Proteinen 105, 113, 122, 138.
Vanillin; Verhalten im Tierkörper 737.
Vanillinsäure 737.
Vasodilatin 890.
Vegetarier; Ernähruug 858, 876; Exkremente 494.
Verbrennungswärme der Nährstoffe 828, 829, 833—835.
Verdaulichkeit der Nährstoffe 453, 454, 456, 504, 507, 512.
Verdauung; s. Kap 9.
Verdauungsarbeit und Stoffwechsel 871, 872.
Vernix caseosa 794.
Verseifung; s. Saponifikation.
Verseifungszahl 227.
Vesikatorblasen 338.
Vesikulase 588, 589.
Viridinin 25.
Virtueller Zucker 253, 254.
Viskosität, des Eiweisses 94, des Blutes 293, 294.
VITALIsche Eiter-Blutprobe 751.

Vitellin; s. Ovovitellin.
Vitellolutein 598.
Vitellorubin 598.
Vitiatin 548, 716.

Wachs 228; bei Pflanzen 794.
Wärme; Wirkung auf Stoffwechsel 870, 871.
Wärmeregulation 870, 871.
WALDENsche Umkehrung 88, 137.
Walrat 228.
Walratöl 228.
Walrossgalle 395.
Wasser; Ausscheidung durch Harn 727—729, 823, 861, durch Haut 795, 823; Bedeutung für den Tierkörper 22; Wirkung auf Stoffwechsel 841, 861, 862.
Wasserentziehung; Wirkung auf den Stoffwechsel 841, 842, 862.
Wasserstoff; bei Fäulnis und Gärungen 5, 81, 488, 489.
WEIDELsche Xanthinreaktion 181.
Weinsäure; Beziehung zur Glykogenbildung 367; im Schweisse 798; Verhalten im Tierkörper 731.
Weizenbrot; Resorption 507.
WEYLsche Kreatininreaktion 661.
WHARTONsche Sulze 518.
Wismut; Übergang in Milch 636.
Wollfett 419, 795.
WORM MÜLLERsche Zuckerprobe 757.
Wundsekret 338.

Xanthin 178—180, 181; in Harn 675; in Harnsedimenten 782 und -steinen 785, 786.
Xanthinoxydase 12, 667.
Xanthokreatinin 548, 563, 662.
Xanthomelanin 83.
Xanthophan 584.
Xanthophyllgruppe 598.
Xanthoproteinsäurereaktion 98.
Xyliton 791.
Xylol; Verhalten im Tierkörper 736, 737.
Xylose 176, 191, 199, 220, 357; Beziehung zur Glykogenbildung 367.

Zähne 524, 528, 529.
Zahnschmelz 528, 841.
Zahnstein 431.
Zein 78, 105, 157.
Zelle, tierische 19—24.
Zelleneinschlusseiweiss 861.
Zellfibrinogen 344.
Zellkern 20, 23, 445.
Zellmembran 21, 445.
Zellobiose 220.
Zellose 220.
Zellulose 215, 219, 788, 819; Gärung derselben 220, 484, 489; Verdauung 484, 489, 514.
Zement 528.
Zerebrin 341, 575, 577; im Eiter 341.
Zerebrininphosphorsäure 579.
Zerebrininsäure 579.
Zerebron 573, 575, 578.
Zerebroside 573, 575, 576—578.
Zerebrospinalflüssigkeit 331, 337, 581.
Zerolein 228.
Zerotinsäure 228.
Zetin 228.
Zetylalkohol 228, 594, 794.
Ziegenmilch 624.
Zimtsäure; Verhalten im Tierkörper 682.
Zink; in der Galle 406, der Leber 362; Übergang in die Milch 636.
Zitronensäure; in der Milch 613, 623, 628.
Zoofulvin 793.
Zoonerythrin 793.
Zoorubin 793.
Zucker; Beziehung zur Arbeit 561, 565, 566; Entstehung aus Fett 386, 387, aus Eiweiss 383—386; Verhalten nach subkutaner Einverleibung 370; Kalorienwert 828, 833; s. im übrigen die verschiedenen Zuckerarten.
Zuckerharnruhr; s. Diabetes.
Zuckerproben im Harne 756—761.
Zuckersäure 190, 210; Beziehung zur Glykogenbildung 367; Verhalten bei Diabetikern 377.
Zuckerstich 376.
Zyanhämoglobin 273.
Zyanhydrine der Zuckerarten 192.
Zyanmethämoglobin 273.
Zyanokristallin 603, 793.
Zyanurin 701.
Zyanursäure 652, 663.
Zyanwasserstoffsäure; Einwirkung auf Blutfarbstoff 274, auf Pepsinverdauung 443, auf Trypsinverdauung 479.
Zyklopterin 109, 110.
Zymase 9, 17, 196.
Zymogene 11, 61; s. im übrigen die respektiven Enzyme.
Zymol; Verhalten im Tierkörper 736, 737.
Zymoplastische Substanzen 297, 300—302, 305.
Zyprinine 109, 110, 157, 159.
Zystein 15, 79, 144—146; Verhalten im Tierkörper 733, 741.
Zysteinsäure 145.
Zysten; Echinokokkuszysten 339, 790; Zysten der Ovarien 591—594, der Schilddrüse 349.
Zystin 79, 80, 81, 112, 144—146, 778; im Harne 711, 778; in Harnkonkrementen 778, 785, 786 und -Sedimenten 778, 779; im Schweisse 798; Menge in Proteinen 105, 112, 113, 122; Verhalten im Tierkörper 412, 733.
Zystinurie 25, 145, 716, 778.
Zytin 345.
Zytoglobin 290, 297, 344.
Zytosin 172, 185.
Zytotoxine 71, 255.
Zytozym 302.

Autoren-Register.

Abderhalden, E., Proteinhydrolyse 81, 89, 105, 107, 113, 120, 121, 122, 601; Kohlehydratgruppe in Eiweiss 84, 161, 250; Verdauungsprodukte 125, 130, 131, 453, 455, 480, 487; Monoaminosäuren 139, 143, 145, 152, 153, 684, im Harne 715, 778; Spaltung und Abbau von Polypeptiden 68, 69, 89, 255, 264, 481, 482, 648, 732; Zystin und Zystinurie 145, 733; Histidin 154; Diaminotrioxydodekansäure 159; Albumosen im Blute 252; Blutserum 258, 259; Hämoglobin 266, 312, 316; Globin 277; Blutkörperchen 287, 288; Blutanalysen 310—312; Eisenpräparate 317; Blut und Luftverdünnung 318; Adrenalin 353, 354; Cholesterin 416; Duodenalsekret 461; Trypsin 480, 481, 482; Resorption und Synthese von Eiweiss 502, 503; Milch 612, 625, 632; Alkaptonurie 696, 697; Harnschwefel 712; Polypeptide in Harn 714; Pyridin 741; Bence Jonessches Eiweiss 747; Alkohol 863.
Abel, J., 353, 588, 649.
Abeles, M., 256, 709.
Abelmann, M., 504, 512, 513.
Abelsdorf, G., 583.
Abelous, J., 12, 14, 15; Adrenalin 354.
Ach, L., 663.
Achard, Ch., 255.
Achelis, W., 662, 716.
Ackermann, D., 25, 263, 548.
Acree, S. F., 98.
Adamkiewicz, A., 98, 99, 854.
Adamson 40.
Adler, O., 199, 206, 751.
Adler, R., Albumosen 132; Reagenzien auf Pentose 199, Fruktose 206, Blut 751.
Adrian, C., 692.
Adriance, J., 627, 630.
Adriance, V., 627, 630.
Aducco, V., 640, 716.
Afanassiew, M., 414.
Albanese, M., 675.
Albert, R., 9.
Albertoni, P., 388, 475, 506.
Albrecht, E., 261.
Albro, A., 479.
Albu, A., Harngifte 716; Magensaft 437; Mineralstoffwechsel 727, 826, 842.
v. Aldor, L., 746.
Aldrich, J. B., 353, 795.
Alexander, F., 130, 617.
Alexandroff, D., 150.
v. Alfthan, K., 709, 769.
Allard, E., 386, 775.
Allen, S., 443.
Allers, R., 152, 292.
Allihn, F., 623, 763.
Almagia, M., 385, 669.
Alménn, A., Zuckerprobe 203, 757; Xanthin 181; Fleisch 568, 569; Nahrungsmittel 882.
Aloy, J., 14, 15.
Alsberg, C., 103, 174, 175.
Altmann, R., 174, 177.
Amberg, S., 74.
Ambronn, H, 788.
Amerman, G., 443.
Ameseder, Fr., 228, 594, 794.
Amiradzibi, S., 547.
Amthor, K., 226, 330.
Andersen, A. C., 150, 763.
Andersson, J., 351.
Andersson, N., 253, 312.
Andrlik, K, 144.
v. Anrep, R., 275, 686.
Anselm, R., 407.
Ansiaux, G., 95, 241.
Anthon, 202.
Appleyard, J. R., 50.
Araki, T., Blutfarbstoffe 273, 275; Glykosurie 377; Nukleinsäuren 480; Milchsäure 552, 554, 708; Chitin 789.
Ardin-Delteil, P., 796.
Argiris, A., 111, 113, 574.
Argutinsky, P., 563, 797, 826.
Arinkin, M., 17.
Armstrong, E. F., Enzyme 65, 68, 69; Invertase 62—64; Osone 195.

Armstrong, H. E., 69.
Arnheim, J., 383.
Arnold, J., 352.
Arnold, V., 276, 661, 775.
Arnschink, L., 510.
Arnstein, R., 678.
Aron, H., Methämoglobin 270; Knochenerde 524, 526, 527.
Arrhenius, S., Dissoziationstheorie 29; Katalyse 55, 56; SCHÜTZsche Regel 65; Toxinbindung 72, 73.
Arronet, H., 311.
Arteaga, T. F., 374.
Arthus, M., Blutgerinnung 238, 239, 295, 297—301; Fibrinolyse 243; Glykolyse 254; Blutlipase 255; Zuckerbildung 372; Kasein 613, 615.
Artmann, P., 45.
Ascher, E., 142.
Ascherson, 611.
Ascoli, A., Nukleinsäuren 174, 177; Urazil 186; Glutinase 477; Eiweissresorption 498; Plazenta 606; Harnstoffbildung 648; Harnsäureabbau 669, 670.
Asher, L., Blutzucker 253; Lymphe 322, 326—329; Milz 348, 889; Leber 355; Speichel 423; Resorption 501; Milchsäurebildung 553; Stickstoffausscheidung 501, 852.
Aso K., 13, 95.
Astaschewsky, 561.
Athanasiu, J., 307, 358, 532.
Atwater, W. O., Stoffwechsel 564, 567, 822, 833, 856; Respirationsapparat 817, 818; Alkohol im Stoffwechsel 863; Kostsätze 874, 878, 880.
Aubert, H., 798.
Austin, A. E., 366.
Austrian, C. R., 666.
Autenrieth, W., 679, 724.
Ayres, W. C., 582.
Åkerman, J., 450.

Baas, H., 474, 683, 735.
Babkin, B., Proteolyse 105; Pankreassaft 471, 472; Harnstoffbildung 648.
Babcock, 619.
Bach, A., Peroxyde und Oxydasen 7, 11—13; Philothion 14.
Baer, J., Zystin 145, 147; Ammoniakausscheidung 641; Harnazidose 770, 772.
v. Baeyer, A., 1, 2, 201.
Baginsky, A., 408, 527.
Baglioni, S., 313.
Bainbridge, F. A., 328, 469.
Baisch, C., 709, 761.
Baker, J. L., 214.
Balch, A., 388.
Baldi, D., 359.
Baldoni, A., 483, 738.
Balean, H., 285.
Balke, P., Purinbasen 180, 185, 676, 677; Phosphorfleischsäure 548.
Bang, B., 636.
Bang, J., Histone 106, 343, 344; Nukleinsäuren 173, 176, 177; Leukozyten 290; Lymphdrüsen und Thymus 343—345; Glykogen 366, 376, 377; Parachymosin 445, 446; Albumosen im Harne 746; Zuckerproben 757, 758; Zuckerbestimmung 312, 761—763.
Barbéra, A. G., Lymphe 322, 326, 327; Galle 389.
Barbieri, J., 148, 419.
Barbieri, N. A., 598.
Bardachzi, F., 393.
Barendrecht, H. P., 68.
Barker, B., 290.
Barker, L. F., 778.
Barral, 254.
Barratt, W., 798.
Barszczewski, C., 199.
Barth, H., 679.
Bartoschewitsch, S. T., 687.
Basch, K., 633.
Baserin, O., 413.
Bashford, E., 684.
Baskoff, A., 359.
Bassow, 432.
Bastianelli, G., 463.
Battelli, F., 382.
Baudrimont, 788.
Bauer, 706.
Bauer, Fr., 176.
Bauer, J., 498, 531.
Bauer K., 716.
Bauer, M., 155.
Bauer, R., 112, 767.
Baum, Fr., 154.
Baumann, E., Diamine 25, 716, 778; Zystin und Zystinurie 25, 146; Thiomilchsäure 146; Kohlehydrate, Benzoylierung 204, 761; Jodothyrin 351; Desamidierung 385; Fäulnis 488, 683, 687; Hippursäure 683; Ätherschwefelsäure 686—689, 739; Harnindikan 690, 691; Gallussäure 695; Oxysäuren 695, 696; Homogentisinsäure 696—699; Kohlehydrate im Harne 709; Harnschwefelsäuren 723; Sarkosin, Abbau 732; Abbau schwefelhaltiger Verbindungen 733; Verhalten aromatischer Stoffe 735, 738; Merkaptursäuren 741; Benzoylzystin 779.
Baumann, L., Tryptophan 152; Globin 277; Verdauung 455, 487.
Baumgarten, A., 337.
Baumgarten, O., 377, 717.
Baumstark, F., Gehirnbestandteile 573, 574, 580; Harnfarbstoffe 752.
Bayer, H., 133.
Bayliss, W. M.; Darmenzyme 464, 465; Enterokinase 464, 468, 470; Trypsin und Trypsinogen 62, 468, 470, 471. 478; Sekretin 471; Kaseinverdauung 617.
Beatty, W. A., 90, 105.
Beaumont, W., 432, 453.
Beccari, L. 406.
Bechamp, A. 585, 600, 621.

Bechhold, H., Kolloide 40, 41, 46; Adsorption 52; Zuckernachweis 757.
Beck, A. 704.
Beck, C., 564.
Beck, R. F., 633.
Beckmann, E., 29.
Beckmann, Ernst, 795.
Beckmann, W. 724.
Becquerel, A., 315, 630.
Beebe, S. P., 23.
Beger, C., 633.
Behrend, R. 663.
v. Behring, E. 71.
Beier, Karl, 411.
Beitler, C., 151.
Bellamy, H., 469.
Belloni, E., 619.
van Bemmelen, J. M. 51, 53.
Bence, J., 293, 294.
Bence-Jones, H., 747.
Bendix, E., 197, 198, 368.
Benedicenti, A., 125, 691, 863.
Benedict, F. G., Stoffwechsel bei Arbeit 567; Kreatinin 659; Eiweiss, Kalorienwert 828; Respiration 817; Eiweissersparung 856; Alkohol 863.
Benedict, H., 564, 712, 840.
Benedikt, R., 225.
Benedikt, St., 203.
Benrath, A., 449.
Berard, E., 95, 600.
Berdez, J., 791.
Berenstein, M., 495.
Bergell, P., Kohlehydratgruppe in Proteinen 84, 250; Peptide 89, 481; Lezithin 234; Adrenalin 353; Plazenta 606; Kasein 627; β-Oxybuttersäure 777.
Berger, W. M., 426.
Bergh, E., 114.
Bergholz, R., 483.
Bergin, T. J., 493.
v. Bergmann, G., 256, 412.
Bergmann, P., 351, 438, 514.
Bergmann, Wolfg. 720.
Berlioz, A., 717.
Berlinerblau, M., 313.
Bernard, Claude, Glykogen 363, 889; Glykolyse 254; Blutzucker 254, 312, 373; Zuckerstich 376; Pankreas 467, 474, 475; Fettresorption 511; Muskel, Glykogen 561.
v. Berneck, R. Müller, 58.
Bernert, R., 83, 222, 335.
Bernheim, A., 334, 336.
Bernheim, R., 724.
Bernstein, J., 570.
Bernstein, N. O., 467.
Bert, P., Milchdrüse 608, 635; Blutgase 800, 810.
Bertagnini, C., 738.
Berthelot, M. P. E., Verteilungsgesetz 49; Fettspaltung 474; Tunizin 788, Kalorimetrie 828.
Bertin-Sans, H., 273, 275.
Bertrand, G., Oxydationsenzyme 11—13, 792; Arsen 22, 349, 788; Xylonsäure 200; Adrenalin 353; Epidermisbildungen 788; Krötengifte 795.
Bertz, F., 529.
Berzelius, J. J., 55, 430.
Besbokaia, M., 469.
Bethe, Alb., 579.
Bial, M., Pentosen 197, 198, 768, 769; gepaarte Glukuronsäuren 211, 769; Diastase 255, 323, 372; Glykogenbildung 371.
Bialobrzeski, M., 281.
Bialocour, F., 457.
Biarnès, G. 11, 12.
v. Bibra, E., 362.
Bickel, A., 435, 437.
Bidder, F., Mundschleim 423, 424; Speichel 429; Magensaft 436; Galle 492; Fettresorption 511.
Biedermann, W., 12.
Biedert, Ph., 626.
Biedl, A., 313.
Biel, J., 624, 627.
Bielfeld, P., 361.
Bienfeld, B., 626.
Bienstock, B., 493.
Biernacki, E., Blut 292, 308; Pepsin 439; Trypsin 476; Fäulnisprozesse 491, 493, 686.
Bierry, H., 74, 469, 474.
Biffi, U., 256, 617, 704.
Billitzer, J., 48.
Biltz, W., Glykogen 42; Kataphorese 43; Kolloide 45, 46; Adsorption 50, 74.
Binèt, P., 514.
Bing, H. J., Jekorin und Blutzucker 234, 253, 359, 373.
Bingel, A., 256.
Binz, C., 733.
Biot, J. B., 816.
Biscaro, G., 619.
Bischoff, Th., 822.
v. Bitto, Béla, 775.
Bizio, G., 798.
Bizio, J., 364.
Bizzozero, J., 290, 297.
Bjerre, P., 863.
Blachstein, A., 551.
Blankenhorn, E., 574.
Blanksma, J., 161, 210, 776.
Bleibtreu, L., Blut 308, 311; Harnstoffbestimmung 655; Eiweissbedarf 876.
Bleibtreu, M., 308, 311, 534.
Bleile, A. M., 312.
Blendermann, H., 385, 695, 735.
Bliss, C. L., 125.
Blix, M. G., 308.
Bloch, Br., 696.
Bloch, C., 685.
Blondlot, N., 492.
Blum, F., Halogeneiweis 82; Millons Reaktion 98; Protogen 125; Schilddrüse 352; Adrenalinglykosurie 354, 380.
Blum, L., Autolyse 19; Proteinstickstoff 78; Alkaptonurie 697; Zystin 733; Azetonkörper 770 772; Albumosen, Nährwert 854.

Blumenthal, F., Leim 83; Pentosen 197, 768; Nukleoproteide 357; Glykogen 368; Assimilationsgrenze 506; Hippursäure 685; Harnindikan 690; Azeton 770.
Boas, J., 445, 459, 460.
Bocarius, N., 588.
Bocchi, O., 702.
Bock, C., 373, 375, 377.
Bock, J., 273, 275.
Bodländer, G., 863.
Bodon, K., 333.
Bodong, A., 300, 306.
Boedeker, C., 689.
Boedtker, E., 645, 718.
Boehm, P., 355.
Boehm, R., 551, 559.
Boehtlingk, R., 838, 839.
Boekelmann, W. A., 777.
Boeri, G., 679, 712.
Boettcher, 588.
Boettger 203.
Bogdanow, E., 555, 565.
Bogdanow-Beresowski 426.
Bogen, H., 435.
Bogomoloff, Th., 703.
Bohland, K., Harnstickstoff 645; Harnstoff 655, 713; Harnsäure 665; Ammoniak 725; Eiweissbedarf 876.
Bohm, V., 376, 377.
Bohmansson, G., 757, 758.
Bohr, Chr., Blutfarbstoffe 265—268, 271, 275, 319; Sauerstoffaufnahme 268, 808, 812; Sauerstoffspannung 810, 811, 812, 817; Blutgase 799, 800—802; Kohlensäurespannung 814, 815; Schwimmblase 816; Sauerstoffkapazität 816; Lunge, Stoffwechsel 807, 819; Sekretion von Gasen 807, 812, 815; Ei, Bebrütung 604.
Du Bois-Reymond, E., 561, 570.
Du Bois-Reymond, R., 294.
Bokorny, T., 4, 5, 201.
Bolaffio, 229, 597.
Boland, G. W., 342.
Boldyreff, W. N., Magenverdauung 453, 485; Darmsaft 461—464.
Bolin, J., 13.
Boll, F., 582.
Bonamartini, G., 94.
Bonanni, A., 407, 408, 740.
Bondi, J., 607.
Bondi, S., Serizin 120, 122; Blut 292; Gallensäuren 393, 394, 397; Azetessigsäure 775.
Bondzynski, St., Oxyprotsäure 83; Koprosterine 418, 419; Ovalbumin 600; Harnpurine 675; Oxyproteinsäuren im Harne 712—714.
Bonnema, A., 611.
Boos, P., 424.
Borchardt, L., Elastinalbumose 251, 499; Zuckerbildung 372; Frükosurie 766; Azeton 770, 771, 776.
Bordet, J., 255, 296, 300.
Borissow, Gesetz der Pepsinwirkung 442.
Borissow, P., 434, 680.
Borkel, C. 134.
Bornstein, K., 564, 860.
Boruttau, H., 551.
Bosshard, E., 139.
Bottazzi, Ph., Gefrierpunktserniedrigung 36; Erythrozyten 288; Glykogen 358, 364, 365; Darmproteid 464; Herzmuskel 541; glatte Muskeln 570; Plazenta 606.
Bouchard, Ch., Autointoxikation 25, 356; Glykogen 367; Harngifte 716.
Boudet, 253.
Boulud; gepaarte Glukuronsäuren 211, 254; Pentose 253; virtueller Zucker 253, 254; Maltose im Harn 766.
Bouma, J., Harnindikan 692, 693; Gallenfarbstoffreaktion 755; β-Oxybuttersäure 777.
Bourcet, P., 257, 315.
Bourquelot, E., 11, 370.
Bouveault, L., 141.
Bovet, V., 82.
Brahm, C., 482, 740, 741.
Brahn, B., 176, 177, 200.
Brand, J., 388, 407, 408.
Brandberg, J., 748.
Brandenburg, K., 292, 293.
Brandl, J., 791.
Brasch, W., 141, 506.
Brat, H., 198.
Brauer, L., 410.
Braunstein, A., 383, 655.
Brautlecht, C. A., 886.
Bredig, G., kolloide Metalle 37; Kolloide 48; Katalyse 55, 58, 59.
Brenzinger, K., 778.
Brieger, L., Diamine im Harne 24, 716; Fäulnisprodukte 488; Skatol 495, 693; Neuridin 574, 579, 595; Harnindikan 690, 691; Zystinurie 778; Schweiss 796.
Briggs, C. E., 376.
Brion, A., 731.
Brocard, M., 469.
Brodie, T. G., 244, 374, 483.
Brodley, H. C., 22.
Brook, F. W., 82.
Brooks, Cl., 373.
Browinski, J., 256, 702.
Brown, A. J., 62, 63, 68.
Brown, E. W., 253, 669, 680.
Brown, H. T., Diastase 62; Isomaltose 214; Stärkehydrolyse 218, 427; Invertase 463.
Brown, R., 42.
Brown, T. Graham, 563.
Browne, C. A (jr.), 612.
Brubacher, H., 526, 528.
v. Brücke, E., Peptone 127; Blutgerinnung 295, 298; Glykogen 365, 366; Pepsin 438, 440, 715; Fettemulgierung 485; Eiweissresorption 498; Harnkohlehydrate 709.
Brugsch, Th., Harnsäure 664, 665, 669; Hippursäure 684; Aminosäuren 715; Harn im Hunger 840.
Bruhns, G., 185.
Brunner, E., 57.

Brunner, Th., 630.
Bruno, G., 474, 479, 484.
Brunton Blakie 544.
de Bruyn, C. A. Lobry, TYNDALL-Phänomen 41; Zucker und Alkali 192; Osamine 193; Fruktosazin 208.
Bryant, A. P., 878, 880.
Buchanan, A., 244.
Buchner, E., Alkoholgärung 9, 60, 61, 196; Zucker und Alkali 202.
Buchner, H., 9, 805.
Buchtala, H., 112, 113, 144.
Budde, V., 765.
Bülow, K., 93, 216.
Bünz, R., 580.
Bürger, L., 517.
Bürker, K., 297.
Bufalini, 316.
Bugarszky, St., Eiweiss 93; Blutserum 260; Blutanalyse 308; Harn 643.
Bull, H., 226.
Bulnheim, G., 396.
v. Bunge, G., Blutserum 259; Blutkörperchen 288; Blutanalyse 309, 311; Blut und Luftverdünnung 318; Eisen in Leber 361; Resorption 317; Salzsäureabsonderung 449; Magensaft als Antiseptikum 457; Knorpel 522; Hämatogen 596, 604; Milch 623, 629, 631—633; Hippursäure 684, 685; Mineralstoffbedürfnis 843, 844; künstliche Ernährung 847.
Bunsen, R., 655.
Buntzen, J., 316, 317.
Buraczewski, J., 283.
Burchard, H., 417.
Burckhardt, A. E., 258.
Burian, R., Purinbasenenzyme 12, 180, 346, 349, 666, 667; Purinbasen 180, 185, 187, 544. 563, 664, 666—668 888; Harnsäurebildung 664, 666—668; Harnsäureabbau 669—670; Histon im Harne 749.
Burow, R., 628.
Busch, P. W., 326, 327.
Butlerow, A., 200.
Bywaters, H. W., 249, 252.

Cade, A., 435.
Cahn, A., 448, 582.
Camerer, W., Milch 622, 623, 627, 629 bis 631; Harnstickstoff 645; Harnsäureausscheidung 664; Purinbasen 678; Stoffwechsel 864, 866.
Camerer, W. jr., Milch 629, 631; Ammoniakausscheidung 724; Schweiss 796.
Camis, M., 561.
Cammidge, P. J., 767, 778, 779.
Campani, A., 721.
Campbell, G., 596, 599, 600.
Campbell, J. F., 403, 405.
Camus, L, Trypsin 69; Enterokinase 468, 469; Sekretin 471; Vesikulase 589.
Cannon, W. B., 450, 452, 454.
Cappelli, J., 288, 570.
Capranica, St., 182, 183, 797.
Carlier, E. W., 296, 324.
Carlson, A. J., 325.
Carnot, Ad., 524, 529.
Carvallo, J., 307, 456, 457.
Casali, A., 795.
Caspari, W., Höhenklima 318, 831, 868, 871; Eiweissstoffwechsel 564, 858; Milchfett 634; vegetarische Kost 858.
Castoro, N., 156.
Cathcart, E. P., Trypsin 70; Glykogenbildung 371; Resorption 500; Kreatinin 563, 659; Hungerharn 840.
Cavazzani, E., Zerebrospinalflüssigkeit 338; Glykogenabbau 373; Resorption 508; Phosphorfleischsäure 548; Muskelarbeit 561; Samen 588.
Chabbas, J., 584.
Chabrié, C., 528.
Chandelon, Th., 561.
Chaniewski, 534.
Charcot, J. M., 588.
Chassevant, A., 669.
Chauveau, A., Zuckerbildung 386; Fettbildung 533; Muskelarbeit 561, 566.
Cherry, Th., Toxin 73.
Chigin, P., 433.
Chittenden, R H., Albumosen und Peptone 126—128, 132, 135; Keratin 111; Elastin 114, 115; Leim 116—118; Speichel 425—429; Magenverdauung 443; Trypsinverdauung 478, 479; Sehnenmukoid 516, 523; Myosin 539; Neurokeratin 111, 573, 580, 581; Nahrungsbedürfnis 876.
Chodat, R., Oxydationen 11, 12, 13; Philothion 14.
Chossat, Th., 835, 839.
Christenn, G., 627.
Christensen, A., 748.
Ciamician G., 154.
Cingolani, M., 663.
Citron, H., 723.
Clapp, S. H., Proteolyse 81, 105, 107; Dipeptid 90.
Clar, C., 665.
Clarke, T. W., 275.
Claus, R., 383.
Claypton, J. L., 18.
Clemens, Paul, 740, 777.
Clemm, C. G., 630.
Clerc, A., 255.
Cleve, P. T., 396.
Cloetta, M., 278, 281, 713.
Cloez, 411.
Clopatt, A., 863.
Closson, O. E., 14, 375, 658.
Cohn, Felix, 457.
Cohn, Max, 473.
Cohn, R., Proteinhydrolyse 81, 139; Leuzinimid 141; Kohlehydratbildung 385; Verhalten aromatischer Substanzen im Tierkörper 735, 738, 739, 741.
Cohn, Th., 588, 680.
Cohnheim, J., 426, 715.

Cohnheim, O., Lipoidwirkung 22; Proteine 77, 93; Glykolyse 382, 383; Magenverdauung 455; Erepsin 463, 464; Pankreassaft 468; Resorption 456, 501; Verdauungsarbeit 872.
Cohnstein, J., 315, 316.
Cohnstein, W., 292, 329.
Colasanti, G., Muskelstoffwechsel 560; Milchsäure 562, 708; Xanthokreatinin 662.
Cole, S. W., Proteinreaktionen 98, 99; Proteolyse 105, Tryptophan 151—153.
Colenbrander, M., 254.
Collmann, 798.
Comaille, A., 618, 633.
Connstein, W., 255.
Conradi, H., 19, 307, 494.
Constantinidi, A., 507, 858.
Contejean, Ch., Blutgerinnung 307; Phlorhizindiabetes 374; Magensaft 436, 437; Säureabsonderung 448; Pylorussekret 450.
Copemann, M., 751.
Coranda, G., 648, 724.
Cordua, H., 285.
Corin, G., Eiweisskoagulation 95; Fibrinogen 241; Ovoglobulin 600; Ovalbumin 600.
Coronedi, G., 531.
Corvisart, L., 475.
Le Count, E. R., 113.
Courant, G., Milch 609, 614, 615, 625; Kaseinsalze 614.
Cousin, H., 230, 235.
Couvreur, E., 367.
Cramer, C. D., 241, 299.
Cramer, E., 120, 797.
Cramer, Tr., 504.
Cramer, W., Resorption 498, 501, 503; Protagon 574, 576; Hippursäure 684.
Cremer, M., Glykogen 66, 364, 367, 370; Pentosen 197, 367; Glykolyse 254; Phlorhizindiabetes 374; Zuker aus Glyzerin 386; Fettbildung 533.
Croftan, A., 311, 669.
Croft, Hill, A., 65, 214.
Croner, W,. 460.
Cronheim, W., 460.
Croockewitt, J. H., 120.
Csókás, J., 613, 624.
Cummins, G. W., 478, 479, 539.
Cunningham, R. H., 513.
Curtius Th., 86, 396.
Cutter, W. D., Sehnenmuzin 162, 516, 517; Speichel 423.
Cybulski, N., 352.
Černy, T., 553.
Czerny, Adalb., 290.
Czerny, F., 382.
Czerny, V., 456, 498.
Czerny, Zd., 746.

Daddi, L., 317, 634.
Daenhardt, C., 805.
Dakin, H. D., Esterspaltung 68; Arginase 90, 156, 647; Farbenreaktionen 98, 152, 154; Protamine 108, 109, 138, 142, 150; Hexonbasen 157, 159; Oxalsäure 679, 731; Allantoin 681; Abbau von Aminosäuren 732, von Phenylpropionsäure 736.
Daland, J., 309.
van Dam, W., 615.
Danilewsky, A., Proteinschwefel 80; Plasteine 132, 448; Antienzyme 458, 464; Muskeleiweiss 537, 539, 540; Milchkügelchen 611.
Danilewsky, B., 828.
Danilewsky, W., 232.
Dareste, C., 587, 595.
Darmstädter, E., 777.
Darmstädter, J., 795.
Darmstädter, L., 419.
Dastre, A., Fibrinogen 240; Fibrinolyse 243; Blutgerinnung 297, 307; Glykogen 290, 323, 372, 373; Leber 357, 358, 361; Zuckerausscheidung 370; Galle 387, 405, 406, 485; Trypsinogen 468, 470; Fettresorption 511.
Dautzenberg, P. J. W., 738.
Dauwe, F., 60.
Day, H., 452.
Dean, A. L., 217, 502.
Decaisne, E., 632.
Dehn, W. M., 719.
Dekhuysen, C., 36.
Delezenne, C., Enzymhemmung 69; Blutgerinnung 238, 295, 301, 303, 307, 328; Darmsaft 462; Enterokinase und Pankreassaft 464, 468, 470, 482; Sekretin 471, Papain 479.
Delfino, A., 606.
Demant, B., 463.
Denigès, G., Tyrosin 150; Indol und Skatolreaktionen 153; Inosit 550; Harnsäure 672; Purinbasen 678; Homogentisinsäure 699.
Denis, P. S., 246.
Derrien, E., 270, 273, 747.
Desgrez, A., 367.
Deucher, P., 504, 512, 513.
Devoto, L., 746.
Devillard, P., 337.
Dewitz, J., 792.
Diaconow, C., 231, 232, 234.
Diamare, V., 466.
Diels, O., 416.
Diesselhorst, G., 796.
Dietschy, R., 746.
Dietz, W., Lipasewirkungen 63, 66, 67, 223.
Dietze, Alb., 478.
Dillner, H., 600.
Disqué, L., 700, 703, 704.
Ditthorn, Fr., 161, 168, 210.
Dittrich, P., 273.
Dock, F. W., 377.
Dörpinghaus, Th., Kohlehydratgruppe in Proteinen 84, 250; Produkte der Eiweisshydrolyse 112, 138, 139.
Dohrn, M., 381.
Dombrowsky, St., Urochrom 701, 702; Oxyproteinsäuren im Harne 712—714; Uroferrinsäure 714; Harnptomaine 716.

de Domenicis, A., 275.
de Dominicis, N., 378.
Donath, J., 337.
Donné, A., 753.
Dony-Hénault, O., 13.
Dorée, Ch., 419.
Dorner, G., 658.
Doyon, M., Fibrinogen 240, 241, 314; Glykolyse 254; Lipase 255; Galle 389, 390, 405, 410.
Dragendorff, D., 753.
Drechsel, E., Oxydationen 14; Proteine 77, 80, 81, 92, 121; Diaminoessigsäure 157; Hexonbasen 117, 157—159; Lysursäure 158; Purinbasen 180; Thyreoidea 351; Jekorin 359; Harnstoffbildung 647, 649; Karbamat 649; Kieselsäureester 788.
Dreser, H.. 36, 74, 75.
Droop, Richmond, H., 611.
Drosdoff, W., 314.
Dubelier, D., 862.
Ducceschi, V., 447, 541.
Duclaux, E., 95, 612.
Ducleau, E., 62.
Düll, G., 218.
Düring, Fr., 526.
Dufau, E., 761.
Dufourt, 389, 409, 561.
Duggan, C. W., 95.
Dumas, J. A., 650.
Dunlop, J. C., 564, 678.
Dunham, E., 228.

Ebbecke, U., 715.
Ebstein, Erich, 113, 197, 198.
Ebstein, W., 427, 689, 783.
Eckhard, C., 422.
Edie, E., 234.
Edkins, J. S., 435, 449, 483.
Ver Eecke, A., 867.
Ehrenfeld, R., Proteine 81, 83; Oxyglutarsäure 83; Leuzin 140; Tyrosin 149; Lezithin 233.
Ehrenreich, M, 60, 477.
Ehrenthal, W., 495.
Ehrlich, Ernst, 826.
Ehrlich, F., 140, 141.
Ehrlich, Paul; Antikörper 70; Seitenkettentheorie 71, 72, 470; Farbenreaktionen 209, 706, 777; Präzipitine 255; Bilirubin 402.
Ehrmann, R., 379.
Ehrström, R., Histon 106; Phosphate 720, 845; Albumosurie 746.
Eichholz, A., 249, 599, 703.
Eichhorst, H., 498.
Eichler, F., 380.
Einhorn, M., 154.
Eiselt, Th., 752.
Ekbom, A., 398.
Ekehorn, G., 719.
van Ekenstein, A., 192, 210, 776.
Ekholm, K., 878.
Ekunina, M., 553.
Ellenberger, W., 451, 452, 624.
Ellinger, A., Isoserin 142; Diamine 157; Tryptophan 151, 152; Blutgerinnung 307; Lymphbildung 328, 329; Pankreassekret 473; Harnindikan 690—692; Kynurensäure 700; Albumosen, Nährwert 854.
Elvove, E., 14.
Ely, J., 425, 427.
Embden, G., Zystein und Zystin 79, 144, 146; Leber 355; Aminosäuren, Kohlehydratbildung 385, Übergang in Harn 715; Milchsäurebildung 553; Azetonkörper 770, 772, 773, 776.
Embden, H., 696.
Emerson, R. L., 480.
Emich, Fr., 393, 491.
Emmerling, A., 112.
Emmerling, O., 65, 66, 214.
Engel, 627.
Engel, H., Lipasen 65, 448, 475; Azetonkörper 770, 772, 773.
Engeland, R., 662, 716, 777.
Engelmann, G. J., 564.
Engler, C., 6, 7.
Eppinger 331.
Eppinger, H., 351, 380, 641.
Eppinger, P., 279, 281.
Erb, W., 93.
Erben, Fr., Oxystearinsäure 222; Leukozyten 290; Blut in Krankheiten 319, 320; Chylusfett 323; Stickstoffverteilung im Harne 647; Urein 657.
Erlandsen, A. W., E., Phosphatide 229 bis 231, 234; Cuorin 236, 555.
Erlanger, J., 514.
Erlenmeyer, E., 139, 148.
Erlenmeyer, E. (jr.), 142, 145, 148.
d'Errico, G., 365.
Esbach, G., 648.
Estor, A., 816.
Etard, A., 548.
Etti, C., 606.
Eulenburg, 373.
v. Euler, H., Katalase 7, 63; Oxydasen 13; Enzymaktivatoren 61; Lipase 64; Erepsin 63, 64, 465; Enzyme und Jonen 74; Invertierung 886.
Eves, F., 427.
Ewald, Aug., Proteine 111, 117; Hämatoidin 285; Verdauung 480, 481; Sehpurpur 582; Corpora lutea 590.
Ewald, C. A., 806, 870.
Eykman, C., 308, 871, 874.
Eymonnet 715.

Fabian E., 371.
Fahr, G., 556.
Fajans, K., 59.
Falck, C. Ph., 852.
Falck, F. A., 852.
Falk, Ernst, 866, 867.
Falk, Fr., 581, 890.
Falloise, A.; Gallenabsonderung 390; Ma-

genlipase 448; Darmenzyme 464; Chloralsekretin 472; Blutgasspannung 810, 814.
Falta, W., Thyreoidea 351; Diabetes 378, 380, 383, 386; Eiweissstoffwechsel 351, 378, 826, 848, 849; Alkaptonurie 696, 697; Künstliche Ernährung 847.
Fano, G., 239.
Farkas, G., 260.
Farkas, K., 605.
Farwick, B., 568.
Faust, E., 25, 116, 795.
Favre, P. A., 797.
Fawitzki, A., 651.
Fedeli, C., 688.
Feder, L., 648.
Fehling, H., 203, 662.
Fehrsen, A. 316.
Feigin, P., 684.
Feinschmidt, J., 383.
Felser, H., 151.
Fenaroli, P., 416.
v. Fenyvessy, Bela, 710, 740.
Fermi, Cl., 243, 458, 477.
Fernet, E., 804.
Fick, A., 565.
Filehne, W., 410.
Filhol, 636.
De Filippi, F., 372, 507, 716.
Fingerling, G., 633.
Finkler, D., 3.
Fischer, Ch., 137.
Fischer, Emil, Enzyme 65—69; Proteinhydrolyse 81, 89, 112, 117, 122, 130, 131, 133, 134, 480; Polypeptide 85—90, 130, 481; Aminosäuren 85, 88, 137—145, 148, 150, 157, 159; Oxypyrrolidinkarbonsäure 150; Kohlehydrate 189—191, 193—195, 204, 205; Glukoside 194; Zuckersynthesen 200, 201; Glukosamin 193, 209; Glukuronsäure 210; Isomaltose 214; Purinbasen 178, 181—184; Pyrimidinbasen 186, 187; Laktosegärung 620; Harnsäure 663; Harnpurine 675; gepaarte Glukuronsäuren 710.
Fischer, H., 152.
Fischer, Hans, 888.
Fischer, Martin, 375.
Fischler, M., 405, 704.
Flächer, Fr., 353.
Flamand, Cl., 151, 152.
Flatow, R., 675.
Flatow, L., 699, 700.
Flaum, M., 443.
Fleckseder, R., 426.
Fleig, C., 390, 471, 472.
Fleischer, R., 376.
Fleischl, E., 287, 411.
Fleischmann, W., 612.
Fleitmann, 80.
Fleroff, A., 108.
Fletcher, W. M., 430, 562.
Flint, A., 418, 564.
Florence, N., 588.
Floresco, N., Blutgerinnung 307; Leber 358, 361; Biliprasin 405.
Flückiger, M., 709.
Foà, C., 425, 609, 625.
Folin, O., tierisches Gummi 163; Blutalkaleszenz 292; Muskelstarre 559; Harnazidität 642; Harnstoff 655, 656; Methylharnstoff 657; Urein 657; Kreatinin 657 bis 659, 661, 662; Harnsäure 664, 674; Harnschwefel 712; Harnschwefelsäuren 723; Ammoniak 726; Azeton 776; Eiweissstoffwechsel 851.
Fordos, M., 342.
Forrest, J. R., 525.
Forschbach, J., 371.
Forssner, G., 715.
Forster, J., Bluttransfusion 321; Mineralstoffwechsel 842, 843; Wasser und Stoffwechsel 862; Säuglinge, Stoffwechsel 866; Kostsätze 874, 880.
Foster, M. L., 154.
Fränckel, P., 260, 437.
Fränkel, A., 651, 809, 867.
Fränkel, Sigm., Proteine 79, 84, 100; Peptone 129, 135; Thiomilchsäure 147; Histidin 155; Albamin 210; Phosphatide 229, 597, 638; Thyreoidea 351; Glykogenbildung 371; Magensaft 448; Chondrosin 520; Homogentisinsäure 698; Chitin 789.
Fränkel, W., 56.
Framm, F., 118, 202, 254.
Franchimont, A. P., 789.
Frank, O., 508, 510, 560.
Frankland, E., 828.
Franz, Fr., 239.
Frauenberger, Fr., 518.
Fredericq, L., Eiweisskoagulation 95; Serumglobulin 248, Hämozyanin 287; Blutgerinnung 295; Blutgase 801, 810, 811, 814.
Frémy, E., 571, 603.
Frenkel-Heiden, 337.
Frentzel, J., Glykogen 364, 367; Arbeit und Fettumsatz 565, 566; Stickstoff in Fleisch und Fleischextrakt 569; Kalorien und Stickstoff 834.
Frerichs, F. Th., Synovia 339; Menschengalle 407; Speichel 430; Harnsäureabbau 669.
Freudberg, A., 292.
Freund, E., Serumglobulin 247; Albumosen im Blute 252; Blutgerinnung 296; Verdauungsblut 503; Chlorbestimmung 718; Hungerstoffwechsel 840.
Freund, O., 840.
Freundlich, H., Wertigkeitsregel 44; Adsorption 50, 51; Oberflächenenergie 50.
Freytag, Fr., Zerebroside 341, 575, 577, 578; Protagon 574, 575, 577.
Friedenthal, H., 260, 439, 498.
Friedjung, J. K., 629.
Friedländer, G., 498.
Friedländer, J., 42.
Friedmann, E., Proteinschwefel 79; Thiomilchsäure 79, 112, 146; Isoleuzin 141; Zystin 145; Taurin 147, 412; Adrenalin 353; Harnsäure 668; Aminosäurenabbau

732, 736; Merkaptursäuren 741; Azetonbildner 773.
Friend, W. M., 263, 333.
Fromherz, K., 696.
Fromholdt, G., 704.
Fromm, E., 740.
Fromme, A., 65, 448.
Frommer, V., 775.
Frouin, A., Magensaft 434, 436; Darmsaft 462, 463; Pankreassaft 468, 469.
Frugoni, C., 380.
Fubini, S., 798.
Fuchs, D., 113.
Fürbringer, P., 678, 745.
v. Fürth, O., Tyrosinase 12, 792; Peroxyprotsäuren 83; Xanthomelanin 83; Nukleinsäuren 174, 176; Cholin 235, 236, 349; Jodothyrin 351; Suprarenin 353; Galle und Fettspaltung 475, 484; Sekretin 471; Muskeleiweissstoffe 538, 540—543; Muskelstarre 558, 559; glatte Muskeln 570, 571; Chitosan 789, 790; Melanine 791, 792.
Fuld, E., Labwirkung 64, 445, 446, 615, 616; Fibrinbildung 244; Blutgerinnung 300—302, 307; Pepsin 442; Frauenmilch 627.
Fuller, J. G., 845.
Funk, C., 143, 712, 762.
v. Funke, 564.

Gabriel, S., Zystin 145; Knochen 524; Zähne 524, 529; Ovalbumin 601; Asparagin, Nährwert 855.
Gachet, J., 469.
Gad, J., 485.
Gaglio, G., 313, 552, 731.
Galdi, F., 331.
Galeotti, G., 94.
Galimard, J., 112.
Galli, P., 256.
Gallois, 550.
Gamgee, A., Nukleoproteide 169; Nukleinsäuren 173; Blutfarbstoffe 268—270; Darmsaft 462; Protagon 574; Pseudozerebrin 578.
Ganassini, D., 426, 672.
Gansser, E, 266, 267.
Gardner, J. A., 419
Garnier, L., 696.
Garrod, A. E., Hämatoporphyrin 282, 284, 751, 752; Homogentisinsäure 696, 698, 699; Uroleuzinsäure 700; Urochrom 701, 702; Urobilin 703, 705, 706; Uroerythrin 707, 708; Zystinurie 779.
Gaskell, J. F., 779.
Gassmann, Th., 529.
Gatin-Gruzewska, Z., Glykogen 42, 363 bis 365; Serumalbumin 249.
Gaube, T., 797.
Gaule, J., 317.
Gaultier, R., 379.
Gautier, A., Ptomaine 24; Leukomaine 25, 548; Arsen 22, 257, 315, 345, 349, 788; Glykogen 366; Fettbildung 533; Muskeln 548; Hühnereiweiss 600, 601; Xanthokreatinin 548, 662: Epidermisbildungen 788.
Gautier, Cl., 240, 241, 620.
Gawinski, W., 714.
v. Gebhard, F., 560.
Geelmuyden, H. C., Harnzucker 766, 768; Azetonkörper 771—773, 777.
Geiger, W., 142.
Geissler, 745.
Generali, F., 350.
Gengou, O., 296, 300.
v. Genser, 630.
Gentzen, M., 691.
Geoghegan, E. G., 577, 578, 581.
Gephart, F., 233.
Geppert, J., Blutalkaleszenz 292; Respiration 809, 818, 832; Alkohol, Nährwert 863.
Gerard, E., 15, 417, 663.
Gerber, N., 627.
Gerhardt, C., 775.
Gerhardt, D., 704.
Gerhartz, H., 820.
Gerngross, O., 187.
Gertner, W., 390.
Gessard, C., 792.
Gewin, J. W. A., 446.
Geyer, J., 760.
Geyger, A., 696.
Giacosa, P., Muzine 162, 603; Blutfarbstoff 286; Froschei 603; Harneisen 727; Abbau aromatischer Substanzen 735, 736.
Giaja, J. 74.
Giertz, H., 103, 171.
Gies, W. J., Muzinsubstanzen 162—164, 445, 516, 517, 523; Elastin 114, 115, 159; Leim 116; Lymphe 326—328; Pankreasflüssigkeit 473; Ligamente und Sehnen 517; Knochen 523; Protagon 574, 576; Phrenosin 578; Urein 657; Ammoniakbestimmung 726.
Gigon, A., Polypeptide 69, 482; Aminosäurenvorrat 684; Kohlehydrate und Stoffwechsel 872.
Gilbert, 534.
Gilson, E., 234, 789.
Ginsberg, S., 507.
Ginsberg, W., 714.
Githens, Th. St, 258.
Gittelmacher-Wilenko, G., 678, 709, 715.
Giunti, L., 731.
Gizelt, A., 471.
Glaessner, K., Leber 355; Pseudopepsin 438; BRUNNERsche Drüsen 461; Pankreassaft 468, 472, 473, 483; Harnstoffbestimmung 656; Kynurensäure 700.
Gleiss, W., 561.
Glendinning, T. A., 62.
Gley, E., Trypsinwirkung 69; Jod im Blute 257; Blutgerinnung 307; Lymphagoga 328; Thyreoidea 350; Enterokinase und Pankreassaft 468, 469; Sekretin 471; Vesikulase 589.

Glikin, W., Fett 222; Lezithin 231, 234; Leberstickstoff 360; Cholesterin 416.
Gmelin, L., Gallenfarbstoffe 402, 403, 754; Speichel 430.
Gmelin, W., 437.
Gogitidse, S., 634.
Goldmann, E., Zystin und Zystinurie 146, 778, 779; Jodothyrin 351; Abbau schwefelhaltiger Verbindungen 733.
Goldmann, F., 765.
Goldmann, H., 283.
Goldschmidt, C., 653.
Goldschmidt, F., 130.
Goldschmidt, H, 57, 426.
Gompel, M., 69.
Gonnermann, M., 137, 481.
Goodbody, W., 488.
Goodwin, R., 128.
v. Gorup-Besanez, E. F., 333, 407, 788.
Gosio, B., 551.
Gossmann, H., 467.
Goto, M., Protamine 108, 109, 110; Harnsäure 672.
Gottlieb, R., Harnstoff im Blut 312; Eisen, in Galle 407, in Harn 727; Kreatin und Kreatinin 545, 546, 658; Harnpurine 675; Oxyproteinsäure 712.
Gourlay, F., 349.
de Graaf, C. J. H., 747.
Graebe, C., 497.
Graffenberger, L., 526.
Graham, Th., 36, 37, 94.
Granström, E., 360, 681, 726.
Grawitz, E., 318.
Green, E. H., 120.
Green, J. R., 243, 298, 325.
Gregor, A., 662.
Gregor, G., 724.
Grehant, N., Harnstoff 312, 314, 650; Fettsäuren im Harne 731.
Griffiths, A. B., 581, 716.
Grimaux, E., 86, 306.
Grimbert, L., 707.
Grimm, F., 704.
Grimmer, W., 454, 461.
Grindley, H. S., 878.
Griswold, W., 427.
Grober, J., 439.
Groeber, A., 693.
Grohé, B., 456.
Groll, S., 316.
Grosjean, A., 307.
Gross, A., 335, 596.
Gross, O., Pepsinbestimmung 442; Trypsinbestimmung 478; Linse 586; Erdalkalien im Harne 726.
Gross, W., 435.
Grossenbacher, H., 348, 889.
Grosser, P., 694.
Grossmann, H., 761.
Grouven, H., 568.
Grube, K., 370.
Gruber, D., 218.
Gruber, M., 824, 862.
Grübler, G., 92.
Grünbaum, D., 607.
Gründler, J., 733.
Grünhagen, A., 338.
Grützner, B., 745.
Grützner, P., Pepsinbestimmung 441; Mageninhalt 451; BRUNNERsche Drüsen 461; Pankreasdiastase 474.
Grund, G. 197, 198.
Grutterink, A., 747.
Gryns, G., 32.
Gscheidlen, R., Rhodan 426, 711; Milchsäure 552; Harnstoffbildung 650.
Gubler, A., 325, 630.
Gudzent, F., 671, 672.
Gümbel, Th., 78.
Günther, G. 589.
Gürber, A., Ionenpermeabilität 33; Serumalbumin 249—251; Serum 257; Blutalkali 293; Galle 410; Amniosflüssigkeit 607.
Guerin, G., 716.
Günsburg, A., 459.
Guggenheim, M., 354.
Guigan, H. Mc. 373.
Guillemonat, A., 347, 361.
Guinochet, E., 335.
Guldberg, C. M. 54.
Gulewitsch, W., Arginin 156; Thymin 187; Cholin 236; Trypsin 481; Muskelextraktivstoffe 547, 548.
Gullbring, A., 395.
Gumilewski, 462.
Gumlich, E., Harnstickstoff 645, 651; Phosphorstoffwechsel 720, 826.
Gundermann, K., 82.
Gunning, J. W., 774.
Gusserow, A., 680.
Guth, F., 222.
Guyenot, E., 428.
Gyergyai, A., 854.

Haas, E., 501, 852.
Haas, K., 283.
Habermann, J., Proteine 81, 83; Aminosäuren 139, 143, 149.
Hämäläinen, J., 825, 826, 849.
Händel, M., 521.
Hänsel, E., 458, 628.
Häser, 728.
Häusermann, E., 317.
Hafner, A., 222.
Hagemann, O., Hautatmung 798; Blutgase 800; Muskelarbeit 869; Verdauungsarbeit 871.
Hagen, W., 185.
Hahn, M., Gärung 9; Trypsinwirkung 69; Kaseinverdauung 617; Harnstoffbildung 649, 651.
Haig, A., 665.
Haiser, F., 176, 547, 887.
Haldane; J., Blutfarbstoffe 272, 273, 274, Bestimmung 286; Blutmenge 320; Sauerstoffspannung 811, 812.

Hall, W., Purinbasen 185, 494, 544, 678; Eisenresorption 317; Aminosäuren im Harne 715; künstl. Ernährung 847.
Hallauer, B., 410.
Halle, W. L., Adrenalin 354.
v. Hallervorden, E., 648. 651, 725.
Halliburton, W. D., Eiweisskoagulation 95; Dextrine 218; Cholin 235, 337, 581; Fibrinferment 244; Serumalbumin 250; Blutserum 258; Blutkörperchen 263; Tetronerythrin 287, 793; Zellglobuline 289; Blutgerinnung 306; Perikardialflüssigkeit 333; Zerebrospinalflüssigkeit 337, 581; Leber 356; Glykogen 365; Pankreaslab 483; Myxödem 517; Knochenmark 525; Muskeln 537—543; Gehirnproteine 572, 573; Nervensystemkrankheiten 581; Nieren 638.
Halpern, H., 338.
Halsey, J. T., 148.
Ham, C. E., 285.
Hamburger, C., 255, 427.
Hamburger, H. J., Blutkörperchen 31 bis 33, 261, 288; Blutalkaleszenz 257, 292, 293; Blutserum 260; Osmotischer Druck und Ionenlehre 260; Lymphbildung 327, 328; Aszitesflüssigkeit 336; Darmsaft 462, 463; Enterokinase 468; Resorption 515; Muskeln, Permeabilität 557.
Hamburger, E. W., 407.
Hammarsten, O., Chymosinwirkung 10, 69, 439, 446—448, 615, 616; Globuline 102, 241, 247—249, 251; Nukleoalbumin 104; Muzinsubstanzen 162—164, 603; Helikoproteid 168; Nukleoproteide 197, 357, 466; Fibrinogen, Fibrin und Blutgerinnung 241, 245, 246, 251, 298, 299; Fibringlobulin 251; Serumalbumin 250, 251; Blutplasma und Serum, Zusammensetzung 258; Hämatoporphyrin 284, 751, 752; Gase der Lymphe 323, 805; Transsudate 331, 333, 334, 336; Synovia 339; Gallenmuzin 390, 391; Gallensäuren 391, 393, 394—399; Scymnolschwefelsäuren 391; Dehydrocholsäure 396; Gallen verschiedener Tiere 394, 399, 409; Gallenfarbstoffe 256, 403, 754; Cholehämatin 405; Menschengalle 388, 390, 407, 408; Phosphatide 229, 406, 409; Harnstoff in Galle 406, 644; Speichel 427; Pepsin 439, 447; Pseudomuzin 592; Barscheier 597, 603; Laktoprotein 618; Harneiweiss 747, Zuckerproben im Harne 757, 760.
Hammerbacher, F., 430.
Hammerl, H., 495.
Hammerschlag, A., 291.
Hammerschlag, E., 604.
Hanriot, M., Lipasen 66, 255; Diabetes 378; Respirationsquotient 534; Respiration 818.
Hansen, C., Lezithin 230; Eiweissregeneration 502; Fettgewebe 530; Dotterfett 597; Milchfett 634; Albumosen, Nährwert 855;
Hansen, H. Jessen, 160, 762.
Hansen, W., 222.
Hanssen, O., Amyloid 166, 167, 519.
Harden, A., 61.
v. Hardt-Stremayr, E., 78.
Hardy, W. B., Kolloide 38, 47, 48; Kataphorese 43, 44; Wertigkeitsregel 44; Gelbildung 52; Ovalbumin 601.
Harley, G., 701.
Harley, V., Leber und Blutzucker 373; Darmfäulnis 488; Pankreas 504, 512, 513; Dickdarm 514; Urobilin 704.
Harms, H., 524.
Harnack, E., aschefreies Eiweiss 93; Jodospongin 121; Blutfarbstoffe 274, 275; Hydramnion 607; Oxalsäurevergiftung 691; Harnschwefel 711, 712; Abbau halogensubstituierter Methane 733; Gallus- und Gerbsäure 740.
Harries, C., 83.
Harris, J. F., 78, 173, 177.
Hart, A. S., 114, 115.
Hart, E., Eiweissstickstoff 78; Albumosen 132; Hexonbasen 155, 159.
Hart, E. B., 845.
Hartogh, 386.
Hartung, C., 603.
Hartwell, J. A., 128.
Hasebroek, K., Lezithin 233, 489; Perikardialflüssigkeit 334; Verdauungsprodukte 444.
Haskins, H. D., Harnstickstoff 645; Harnstoffbestimmung 656; Karbaminsäure 649, 657; Urein 657.
Haslam, H. C., Aussalzen von Eiweissstoffen 93, 247, 249; Albumosen 132, 136.
Hasselbalch, K. A., 604, 808, 816.
Hatcher, R. A., 372.
Hauff, 630.
Hausmann, W., Stickstoff in Proteinen 78, 117, 886; Koprosterin 418; Cholesterin und Hämolyse 419.
Hawk, P. B., Knochen 523; Eckesche Fistel 650; Haare 788; Stoffwechsel 862.
Hay, M., 335.
Haycraft, J. B., Eiweisskoagulation 95; Blutgerinnung 239, 296; Diabetes 377; Biliverdin 404; Gallensäureprobe 753.
Hayem, G., 290, 319.
Heckel, F., 138.
Hedenius, J., 113, 406.
Hedin, S. G., Autolyse 17, 18; Blutkörperchen 32, 33, 308, 309; Enzymwirkungen und Hemmungen 60, 62—64, 69, 70, 73, 478, 479; Proteinhydrolyse 114, 117; Hexonbasen 154, 156—158; Hämatokrit 308; Lienasen 347; Muskelenzyme 544.
Hédon, E., Pankreasdiabetes 381; Resorption von Zucker 506, von Fett 512, 513.
Heffter, A., Reduktasen 15; Leber 359; Muskel, Reaktion 536, 558; Milchsäure 561; Hyposulfite im Harne 712; körperfremde Stoffe im Harne 730; Hippursäuresynthese 737;
Heger, P., 355.
Heidenhain, M., 99.
Heidenhain, R., Lymphagoga und Lymphe

35, 322, 326—328; Transsudate 330; Gallenabsonderung 388, 389; Speichel 423, 430; Magen 433, 448, 450; Pylorussekret 450; Pankreas und dessen Sekret 466, 467; Trypsin 470, 476; Resorption von Eiweiss 501, von Zucker 507; glatte Muskeln 570; Milch 633.
Heilner, E., Eiweissassimilation 498; Wasserwirkung 862; Harnstoffwirkung 862; Verdauungsarbeit 871, 872.
Heinemann, H. N., 566.
Heinsheimer, Fr., 448.
Heintz, W., Fett 224, 225; Milchsäure 552; Harnsäurebestimmung 665, 673.
Heiss, E., 527.
Heitzmann, C., 527.
Hekma, E., Darmsaft 462, 463; Trypsinogen und Trypsin 470; Enterokinase 464, 468.
Hele, T. Sh., 698.
Helier, H., 709.
Heller, Fl., Eiweissprobe 97, 743; Uroxanthin 689; Harnfarbstoffe 701; Blutprobe 751; Harnsteine 786.
Hellgren, W., 872.
Helm, 432.
Helme, W., 825, 826, 849.
Helmholtz, H., 563.
Hellwig, 570.
Hemmeter, J. C., 435, 436, 493.
Hempel, E., 837.
Henderson, L. J. 293.
Henderson, Y., 78, 502.
Henkel, Th,, 613.
Henneberg, W., 484, 860.
Hennninger, A., 135.
Henocque, A., 287.
Henri, V., Invertin 63; Enzymwirkung, Hemmung 68; Diastase 74; Oxyhämoglobin 268.
Henriques, R., 228.
Henriques, V., Lezithin 230; Lezithinzucker 253; Blut, reduz. Substanz 312; Eiweissregeneration 502; Fettgewebe 530; Dotterfett 597; Milchfett 634; Aminosäurenbestimmung 715; Blutgase 800; Lungen, Oxydation 807; Albumosen, Nährwert 854; Asparagin, Nährwert 855.
Hensen, V., 326, 805.
Henze, M., Gorgonin und Jodgorgosäure 121; Asparaginsäure 143; Oktopodenproteid 169; Hämozyanin 287; Kephalopoden, Leber 362, Muskeln 571; Spongosterin 419; Muskelextraktstoffe 544, 571.
Heptner, F. K., 498.
l'Heritier, 630.
Herlant, L., 177.
Herlitzka, A., 7, 379.
Hermann, L., Muskelarbeit 15, 561; Hämoglobin im Hunger 316; Kotbildung 495; Muskelstarre 559; Allantoin 680.
Heron, J., 218, 427, 463.
Herrmann, A., 479, 664, 665.
Herrmann, E., 22.
Herter, C. A., Indol und Skatol 154, 693, 694; Urorosein 694, 695; Ehrlichsche Harnprobe 777.
Herter, E., Speichel 430; Ätherschwefelsäuren 686, 689, 739; Oxybenzoesäuren 738; Sauerstoffspannung 810.
Herth, R., 127, 135.
Hervieux, Ch., Indol und Indikan 256, 690 bis 693, Skatolrot und Urorosein 694; Uroerythrin 708; Glukuronsäuren 769.
v. Herwerden, M., 616.
Herzen, A., Milz und Verdauung 348, 469; Magensaftabsonderung 433, 449; Pankreassaft 469, 471.
Herzfeld, A., 195.
Herzog, R. O., 9, 155, 551.
Hess, L., 18.
Hetper, J., 280, 281, 283.
Heubner, O., 626.
Heubner, W., 246, 541.
Heuss, E., 796.
Hewlett, A., W., 514.
Hewlett, R. T., 95.
Hewson, W., 31, 295.
Heyl, F. W., 172, 177.
Heymann, F., 593.
Heynsius, A., 126, 403, 405.
Hiestand, O., 234.
Hilbert, P., 735.
Hildebrandt, H., Oxalsäure 679, 731; Aminobenzoesäure 738; Toluole 738; Glukuronsäurepaarungen 740, 741.
Hildebrandt, P., Antiemulsin 69; Milchdrüse 608, 633; Glukuronsäurepaarung 710.
Hildebrandt, W., 704.
Hildesheim, 874.
Hilger, 165.
Hilger, A., 549.
Hill, A. Croft, 65, 214.
Hiller, E., 526.
Hirsch, Rahel; Thyreoidea 380; Glykolyse 383; Hippursäure 684; Aminosäuren im Harne 715.
Hirschberg, A., 290.
Hirschfeld, E., 457.
Hirschfeld, F., Arbeit und Stickstoffausscheidung 564; Harnsäure 664; Azetonkörper 711; Stoffwechsel, Eiweissumsatz 846, 857, 876; Nahrungsbedarf 857, 876, 880.
Hirschfeld, H., 746.
Hirschl, J. A. 760.
Hirschler, A., 491, 492, 686.
Hirschstein, L., 664, 669, 715.
His, W., 522.
His, W. (jr.), 185, 671, 741.
Hlasiwetz, H., 81, 143.
Hochhaus, H., 317.
Hoeber, R., Osmot. Druck 36; Kolloide 38; Ionenwirkungen 47; Alkaleszenzbestimmung 260; Blutviskosität 294; Resorption 515; Muskelpermeabilität 557; Harnazidität 642, 643.
Höne, J., 753.
Hörnes, Ph., 79.
Hörth, F., 551.

Hofbauer, L., 426.
van't Hoff, J., Oxydation 6; Osmot. Druck 27, 28; Katalyse 55, 57; Stereoisomerie 190.
Hoffmann, A., 684.
Hoffmann, F. A., Transsudate 332, 334; Anasarkaflüssigkeit 338; Blutzucker 373; Glykosurie 375, 377.
Hoffmann, J., 640.
Hoffmann, P., 727.
Hofmann, Tyrosinprobe 149.
Hofmann, Fr., 530—532.
Hofmann, K. B., 114, 122, 567.
Hofmeister, F., Autolyse und Zellenzyme 17, 19; Quellung 53; Proteinstickstoff 78; Halogeneiweiss 82; Glukosamin 84; Aminosäuren, Verkuppelung 85; Enteiweissung 100; Kollagen und Leim 116, 118; Albumosen und Peptone 131, 134; Serumglobulin 247, 249; Eiter 341; Magenbewegungen 450; Eiweissresorption 499—501; Assimilationsgrenze 506; Ovalbumin und Eiweisskristallisation 600, 601; Harnstoffbildung 650; Kreatinin 659; Globulin im Harne 747; Milchzucker im Harne 767.
Hofmeister, V., 452, 484.
Hohlweg, H., 256, 701, 702.
Holde, D., 222.
Hollinger, A., 889.
Holmgren, E. S., 422, 760.
Holmgren, Fr., 801, 815.
Holmgren, J., 537, 540.
Holobut, Th., 661.
v. Holst, G., 163, 331, 339.
Honoré, Ch., 499.
v. Hoogenhuyze, C. J., Kreatin und Kreatinin 546, 657—659, 662.
Hooker, D., 328.
Hopkins, F. G., Halogeneiweiss 82; Eiweissreaktion 98; Proteolyse 105; Tryptophan 151–153; Eiweisskristallisation 251, 600, 601; Harnsäure 664, 674; Urobilin 703, 705, 706; Schmetterlinge 664, 793.
Hoppe-Seyler, F., Oxydationen 3; Spaltungsprozesse 5; Lezithalbumin 103; Kollagen 115; Proteide 160, 169; Xanthin 181; Lezithin 231, 232, 234; Blutplasma 258; Blutkörperchen 263, 287; Blutfarbstoffe 264—267, 270, 273—275, 277, 278, 282, 285, 286; Urobilinoide 282, 703; Glykogen 290, 364; Blutanalysen 309, 311; Chylus 324; Perikardialflüssigkeit 333; Eiter 340–342; Struma 349; Galle 407, 410; Exkretin 496; Knorpel 522; Knochen und Zähne 525, 529; Milchsäuren 553, 554, 562, 708; Retina 582; Ovovitellin 595, 596; Kasein 613; Milch 622; Gallensäuren im Harne 753; Inosit 769; Chitosan 789; Hauttalg 793; Hautatmung 798; Respirationsapparat 817.
Hoppe-Seyler, G., Blutfarbstoffbestimmung 286; Ausscheidung von Phenol 688; Indoxyl 690, 691, 693; Urobilin 704, 707.
Horbaczewski, J., Keratin 111; Elastin 114, 115; Purinbasen 181, 182; Harnsäure 348, 349, 662, 664—666; Urostealith 785; Stoffwechsel 846.
Hornborg, A. J., 436, 437.
Horne, R. M., 239.
Horodynski W., 313.
Horowitz, L. M., 493.
Hougardy, A., 250.
Howell, W. H., 256, 556.
Huber, A., 239, 243, 372.
Hudson, C. S., 619, 886.
v. Huebl, 226, 227.
Huebner, R., 154.
Hueck, W., 556.
Hüfner, G., Leuzin 139; Blutfarbstoffe 266, 267, 272, 273, 274, 277; Spektrophotometrie 286, 287; Dissoziation des Oxyhämoglobins 267, 268, 808; Galle 394; Vogelei, Gase 602; Harnstoffbestimmung 656; Sauerstoffspannung 808, 810, 811; Schwimmblase, Gase 816.
Hürthle, K., 253.
Hugounenq, L., Biliverdin 405; Hämatogen 596; Klupeovin 603; Asche von Kind und Milch 631.
Huiskamp, W., Fibrinogen und Fibrinbildung 241, 242, 244, 246, 303; Thymushiston 343, 344.
Hulett, G. A., 50.
Hultgren, E. O., Nährstoffe, Ausnutzung 504, 508; Blinddarm 514; Kostsätze 874, 878.
Humnicki, V., 418, 419.
Hundeshagen, F., 120, 230.
Hunter, A., 105, 110, 131.
Hupfer, Fr., 683.
Huppert, H., Schützsche Regel 65; Verdauungsprodukte 130; Glykogen 290, 365; Gallenfarbstoffreaktion 403, 754; Pepsinbestimmung 441; Fleisch 569; Harnstoff 652; Uroleuzinsäure 699; Harneiweiss 748; Laiose 766; Azeton 776.
Hurtley, W. H., 275, 699, 700.
Husson, 636.
Hutchinson, Rob., 525.
Hybbinette, S., 708.

Ide 548.
Ignatowski, A., 778.
Inagaki, C., Serumalbumin 250; Serumglobulin 258; Blut 319; Eiweissassimilation 501; Muskeln 558.
Inoko, Y., 266.
Inouye, K., 174, 553, 708.
Inouye, Z., 448.
Irisawa, T., 313, 708.
Iscovesco, H., 246.
Ito, M., 746.
Iversen, A., 588, 590.
Iwanoff, 721.
Iwanoff, L., 173, 480.
Izar, G., 670.

Jaarsweld, G. J., 686.
Jablonsky, J., 472.
Jackson, H. C., 553, 700.
Jacob, L., 847.
Jacobs, W. A., 142, 176, 887.
Jacobsen, A., 253.
Jacobsen, O., 407, 408, 737.
Jacoby, M., Oxydationsenzyme 11, 12; Autolyse 17, 819; Phosphorvergiftung, Blut 241, 243; Pepsinbestimmung 442; Harnsäureabbau 669.
Jacubowitsch 430.
Jaeckle, H., 222, 224, 530.
Jäderholm, A., 272, 273, 278.
Jaeger, A., 816.
Jaffa, M. E., 878, 880.
Jaffé, M., Ornithin und Ornithursäure 156, 737; Gallenfarbstoffe 403; Kreatin 546, 658; Phenylsemikarbazid 653; Urethan 657; Kreatinin 658—662; Harnindikan 690 bis 692; Kynurensäure 700; Urobilin 495, 700, 702—704, 706; Verhalten aromatischer Substanzen 735, 737, 739, 741; Furfurol 739; gepaarte Glukuronsäuren 711, 741.
de Jager, L., 642.
v. Jaksch, R., Blutalkaleszenz 292; Harnstoff im Blute 313; Gehirn 573; Harn, Stickstoffverteilung 646, flüchtige Fettsäuren 708, Melanin 753, Phenylhydrazinprobe 759; Pentosurie 768; Azeton 770.
Jakowsky, M., 487.
Jalowetz, E., 214.
Jamieson, G. S., 121.
Jantzen, F., 634.
Jappelli, G., 423.
Jaquet, A., 11, 266.
Jastrowitz, H., 441.
Jastrowitz, M., 197, 767.
Jelinek, J., 382, 553.
Jensen, P., 551
Jerome, W. Smith, 712.
Jerusalem, E., Nukleinsäuren 174, 176; Milchsäure 460, 555; Melanine 791, 792.
Jesner, S., 584.
Joachim, Jul., Serumglobulin 247; Transsudate 331, 334, 336.
Jochmann, G., 290.
Jodlbauer, A., 60, 524.
Johansson, J. E., Serumalbumin 251; Stoff- und Gaswechsel 567, 841, 869, 870, 878; Verdauungsarbeit und spezifisch-dynamische Wirkung 871—873.
Johnson, E. G., 445.
Johnson, St., 657, 660, 661.
Johnson, T. B., Tritikonukleinsäure 172, 177; Pyrimidinbasen 185, 186.
Jolin, S., 352, 394, 725.
Jolles, A., Eiweissoxydation 83; Pentosen 198, 768; Eisenbestimmung 285; Gallenfarbstoff 402; Milch 629; Harnazidität 642; Urometer 644; Harnsäure 674; Urobiline 703; Harneisen 727; Eiweiss im Harne 744, 745; Nukleohiston 749.
Joly, 636.
Jolyet, 800.
Jones, W., Autolyse 17; Nukleoproteide 169; Nuleinsäuren 173, 176; Purinbasen und deren Enzyme 180, 346, 347, 349, 666, 667, 890; Thymin 187, Nuklease 345.
Jonescu, D., 479.
de Jonge, D., 795.
Jorissen, W. P., 6.
Jornara, D., 795.
Josephsohn, A., 700.
Jowett, H. A. D., 353.
Jünger, E., 399.
Jungfleisch, E., 49, 554.
Justus, J., 22.
Juvalta, N., 735.

Kaas, K., 79, 601.
Kalaboukoff, L., 475.
Kalb, G., 860.
Kalberlah, F., 770.
Kanitz, A., 475, 478.
Kareff, N., 241.
Kast, A., Darmfäulnis 493; Harnschwefel 712; Chlorausscheidung 717; Halogensubstituierte Methane 733; Abbau schwefelhaltiger Substanzen 733; Schweiss 797.
Kastle, J. H., Katalase 7; Oxydationen und Reduktionen 14; Lipase 64, 66.
Katsuyama, K., 313, 552, 839.
Katz, A., 704.
Katz, J., 570.
Katzenstein, A., 868, 869.
Kauder, G., 249, 250.
Kaufmann, M., Glykogen 372; Blutzucker 373; Zuckerbildung aus Fett 386; Fettbildung 533, 534; Respirationsquotient 534; Muskel, Harnstoff 544, Zuckerverbrauch 561; Harnstoffbildung 651; Milchzucker 635; Stoffwechseluntersuchungen 832, 833.
Kaufmann, M. (Frankfurt) 675.
Kaufmann, Martin, 837, 853.
Kaup, J., 564.
Kausch, W., 370.
Kautzsch, K., 455, 487.
Kaznelson, H., 435.
Keller, A., 715.
Keller, Fr. 498.
Keller, W., 737.
Kellner, O., Nährstoffe, Ausnutzung 504; Arbeit und Eiweissumsatz 564; Asparagin, Nährwert 855; Kostsätze 874.
Kelly, A., 544, 789.
Kempe, M., 152, 153.
Kermauner, F., 495.
Kerner, G., 659.
Kiesel, A., 236.
Kikkoji, T., 606.
Kiliani, H., 189.
Kirk, R., 699.
Kirkness, J. M., 635.
Kirchmann, J, 853.
Kistermann, C., 760.
Kitagawa, F., 575, 578.

Kjeldahl, J., 654.
Klages, A., 399.
Klatte, F., 61.
v. Klaveren, H. K. L., 276.
Klecki, K., 495.
Kleine, F., 711, 712, 735.
Kleine, G., 725.
Kleiner, J. S., 680.
Kleinschmidt, A., 105.
Klemensiewicz R., 448, 450.
Klemperer, G, Chymosin 445; Urochrom 701, 702; Oxalsäure, Verhalten im Tierkörper 731; Eiweissstoffwechsel 846, 857, 858, 876.
af Klercker, O., 657—659.
Klingemann, F., 636.
Klingenberg, K., 735.
Klug, F., Tryptophan 151; Pepsin und Pseudopepsin 438; Verdauungsprodukte 444; Trypsin 475, 476; Phosphorsäureausscheidung 721.
v. Knaffl-Lenz, E., 122, 363.
Knapp, K., Zuckerprobe 204; Zuckerbestimmung 761, 763, 764.
Knapp, P., 847.
v. Knieriem, W., Zelluloseverdauung 484; Harnstoffbildung 647, 648; Harnsäurebildung 668.
Knöpfelmacher, W., 222, 530.
Knoop, F., Histidin 154, 155; Methylimidazol 193; Abbau aromatischer Substanzen 735, 736, 737.
Knop, W., 656.
Kobert, H. U., 265.
Kobert, R., Hämolyse 262; Zyanmethämoglobin 273, 274; Harneisen 727; Melanine 791.
Kobrak, E., 627.
Koch, W., Lezithine 232—234, 573; Neurokeratin 573; Protagon 575; Kephalin 234, 573; Gehirnanalysen 579—581; Milch 628.
Kocher, Th., 351.
Kochs, W., 355, 684.
Köbner, 411.
Koefoed, E., 612.
Köhler, A., 569, 834, 855.
Koelichen, K., 57.
Koelker, A. H., 482.
König, J., Muskel 568; Milch 623—625; Nahrungsmittel 882.
Königs, E., 87.
Köppe, H., Blutkörperchen 32, 33, 261, 262, 288, Volumenbestimmung 309; Salzsäureabsonderung 449.
v. Körösy, K., Verdauung 455, 487; Verdauungsblut 500, 503.
Köster, H., 616.
Koettgen, E., 583.
Kolisch, R., 312, 662, 749.
Kondo, K., 154, 553.
Koraen, G., 567, 871, 873.
v. Koranyi, A., Osmot. Druck 36, 328; Blut 293, 294.
Korkunoff, A., 846.
Korn, A., 441.
Korndörfer, G., 544.
Korowin, 473.
Kossel, A., Zellbestandteile 20; Eiweissstickstoff 78; Proteinhydrolyse 81, 117, 120, 122; Arginase 90, 156, 647; Histone 106 bis 108; Histopepton 108; Protamine 108 bis 110, 135, 590; Valin 138; Serin 142; α-Prolin 150; Hexonbasen 154—159; Nukleoproteide 168; Nukleinsäuren 174, 175, 177; Pyrimidinbasen 185—187; Purinbasen 178, 179, 182—185, 345, 359, 467, 544; Hämoglobin 266; Blutplättchen 291; Nukleohiston 290, 343; Zerebroside 341, 575, 577, 578; Protagon 574, 575, 577; Ichthulin 597.
Kossler, A., 687, 688.
Kostin, S., 275.
Kostytschew, S., 174, 177.
Kotake, Y., 174, 675, 737.
Kotliar, E., 356.
Kowalewski, K., 129, 667, 725.
Kowarski, A., 544.
Kozlowski, St., 640.
Kramm, W., 661.
Kranenburg, W. R. H., 448.
Krasnosselsky, T., 346.
Kratter, Jul., 531.
Kraus, Fr., 358, 385.
Krauss, E., 692.
Krawkow, N. P., Amyloid 166, 167; Chitin 789, 790.
Krehl, L., 749.
Kreis, H., 222.
Kresteff, S., 450.
Kreusler, W., 81.
Kreuzhage, C., 564.
Krieger, H., Eiweissstoffe 93; Serumalbumin 250, 251; Phosphaturie 721.
Krimberg, R., 547, 548.
Kröber, E., 198.
Krönig, B., 23, 75.
Krogh, A., Sauerstoff im Blute 808, 809, 816; Mikrotonometer 810, 815; Stoffwechselversuche 818, 824.
Kronecker, F., 686.
Krshyschkowsky, K., 435.
Krüger, A., 80, 118, 218.
Krüger, Fr., Eiweissdenaturierung 95, Hämoglobin 269; Leukozyten 289; Blut 314, 315; Milz 347; Leber 362; Rhodan im Speichel 426; Milch 620.
Krüger, M., Purinbasen 178, 180, 185, in Fäzes 494, in Harn 675—678; Ammoniak 726.
Krüger, Th. R., Pepton 119, 134; Phosphorfleischsäure 548, 567.
Krug, B, 860.
Krukenberg, F. C. W., Keratinalbumosen 112; Skeletine 120, 121; Hyalogene 165; Lipochrome 257; Hämerythrin 287; Muskelextraktstoffe 544, 547; Vogelei 602; Urostealith 785; Vogelfedern 793.
Krumbholz, C. J. 509.

Krummacher, O., Arbeit 564; Kalorienwerte 832, 835; Leim, Nährwert 853.
Kudo, T., 478, 479.
Kübel, F., 427, 428.
Kühling, O., 739, 740.
Kühne, W., Enzyme 9; Albumosen und Peptone 126—128, 132, 135, 136; Leim 117; Paraglobulin 246; Hämatoidin und Lutein 285; Glykogen 363; Magenverdauung 457; Pankreas und dessen Enzyme 472, 473, 480—482; Fettemulsion 509; Muskeleiweissstoffe 537, 538; glatte Muskeln 570; Neurokeratin 111, 573, 581; Augenpigmente 582—584; Linse 585; Corpora lutea 590.
Külz, C., 332.
Külz, E., Zystin 144; Pentosen 197, 767; Amylolyse 214, 427, 473; Glykogen 364, 366—368, 371; Diabetes 374, 377; Magensaft 449; Muskelarbeit 561; Milchgase 629; gepaarte Glukuronsäuren 734, 740; Oxybuttersäure 777.
Külz, R., 272, 424, 806.
Kueny, L., 204.
Küster, F. W., 50.
Küster, W., Blutfarbstoffe 277, 279, 280, 888, Hämatinsäuren 279, 888; Hämopyrrol 283; Gallenfarbstoffe 279, 401, 402, 404, 405.
Kuhn, 584.
Kuliabko, A., 466, 657.
Kumagai, T., 697.
Kumagawa, M., Fettbestimmung 227; Fettbildung 533; Zuckerbestimmung 762; Eiweissumsatz 846, 857, 858, 876.
Kunkel, A. J., Arsen 22; Kohlenoxydblutprobe 275; Eisenpräparate 317; Eisen und Galle 406, 413; Harneisen 727.
Kuprianow, J., 551.
Kurajeff, D., Halogeneiweiss 82; Protamin 108; Plastein 133; Tryptophan 151.
Kurbatoff, D., 226.
Kurpjuweit, O., 494.
Kusmine, K., 328.
Kusumoto, Ch., 419.
Kutscher, Fr., Eiweissstickstoff 78; Leim 83, 679; Proteolyse 105, 117, 120, 122, 143, 887; Histone 106, 108; Verdauungsprodukte 130; Hexonbasen 154, 156—159; Martamsäure 175; Zytosin 185, 186; Thymin 345; Erepsin 464; Guanidin 480; Cholin 480, 548; Darminhalt 487; Eiweissresorption 500; Fleischextraktbasen 547, 548; Methylguanidin 662, 716; Harnptomaine 716.
Kuwschinski, P., 472.
Kyes, P., 232, 262.

Laache, S., 319.
v. Laar, J., 111.
Ladenburg, A., 588.
Laidlaw, P. P., 284, 793.
Laitinen, T., 292.
Lampel, H., 79.
Lanceraux, 381.
Landau, A., 338.
Landauer, A., 491, 841, 862.
Landergren, E., Nährstoffe, Ausnutzung 504, 508; Stoffwechsel 837, 846, 856, 857; Kostsätze 874, 878.
Landois, L., 264, 321.
Landolt, H., 791.
Landsteiner, K., 69, 70, 74.
Landwehr, H., 163, 621, 709.
Lang, G., 455, 456.
Lang, G., 748.
Lang J., 147, 326.
Lang, S., 385, 667, 732.
de Lange, C., 629, 631.
Lange, F., 770, 771.
Langendorff, O., 556.
Langer, L., 224.
Langgaard, A., 626.
Langhans, Th., 285.
Langheld, K., 83, 398.
Langley, J. N., Speichel 427, 428, 430; Propepsin 449; Magendrüsenzellen 450.
Langstein, L., Kohlehydrate in Proteinen 84, 161, 248—250, 600; Verdauungsprodukte 129; Skatosin 154; Fibrin und Leukozytose 241; Reststickstoff im Blute 256; Serumproteine 259; Desamidierung 385; Ovoglobulin 599, 600; Ovalbumin 600; Ovomukoid 601; Kasein 627; Alkaptonurie 696, 697, 699; Kynurensäure 700; Harnquotient 729, 827; Milchzucker im Harne 767.
Lankester, E. R., 287.
Lannois, E., 506, 795.
Lapicque, L., Milz 347; Leber 361, 362; Kostsätze 878.
Lappe, J., 463.
Laptschinsky, M., 585.
Laqueur, E., Lipase 448; Kasein und Labgerinnung 613—616; Parakasein 616.
Larin, A. M., 442.
Lassaigne, J. L., 680.
Lassar, O., 292.
Lassar-Cohn, 396, 397, 406.
Latarjet, A., 435.
Latham, 4.
Latschenberger, J., Blut 238; Gallenfarbstoffe 411, 413, 414; Eiweissresorption 498.
Latschinoff, P., 396—398.
Lattes, L., 770, 773.
Laulanié, F., Fettbildung 534; Muskelarbeit 566, 869, 870.
de Laval, G., 622.
Laves, E., 378, 626.
Laves, M., 371, 377.
Laveson, H., 709.
Lavoisier, 868.
Lawrow, D., Histone 106; Verdauungsprodukte 129; Plasteine 133; Histidin 155; Blutfarbstoffe 276; gepaarte Glukuronsäuren 740.
Lawrow, Maria, 133.

Lawes, 534.
Laxa, O., 614, 617.
Lazarus-Barlow, W. S., 328.
Lea, Sh., 429.
Lean, H. Mac., 229, 236, 680.
Leathes, J. B., Lymphe 36; Milzautolyse 347; Albumosen, Resorption 500; Ovarialflüssigkeit 593; Harnsäure 664.
Leavenworth, Ch. S., 886, 889.
Lebedeff, A., 358, 530.
Leclerc, A., 797.
Leconte, P., 434.
Ledderhose, G., 209, 789.
Ledoux, A., 307.
Leers, O., 273.
van Leersum, E. C., 199, 211.
Lefèvre, K. U., 212.
Lefmann, G., 658.
Legal, E., 153, 774.
Lehmann, C., Fettbildung 534; Stoffwechsel bei Hunger 836, bei Arbeit 868, 869; Asparagin, Nährwert 855.
Lehmann, C. G., 430, 599.
Lehmann, Fr., 798.
Lehmann K. B., 276, 531.
Lehndorff, H., 337.
Leichtenstern, O., 316, 317.
Leick, 530.
Leipziger, R., 826.
Lemaire, F., 709, 767.
Lemus, W., 612.
Leo, H., Fettleber 358; Diabetes 378; Säure im Magensafte 460; Laiose 766; Stickstoffdefizit 824.
Lepage, L., 471, 472.
Lépine, R., gepaarte Glukuronsäuren 211, 254; Pentose 253; Zucker im Blute 253, 254; Glykolyse 254, 323, 381; Glykogen 367; Resorption 506; Harnschwefel 711, 712; phosphorhaltige Harnbestandteile 715; Harngifte 716; Maltose im Harne 766.
Lépinois, E., 717.
Lerch, 586.
Lesem, W., 574, 575.
Lesnik, M., 735.
Lesser, K. A., 327.
Letsche, E., 253, 256.
Leube, W., 742, 797.
Leuchs, H., Serin 142: Oxyprolin 151; Glukosamin 193, 209.
Levene, P. A., Autolyse 17, 587; Albuminhydrolyse 90, 105; Dipeptide 90; Leimhydrolyse 90, 117, 118; Pseudonukleinsäuren 103; Albumosen 132; Plasteine 133; Milznukleoproteid 143, 346; Tryptophan 152; Sehnenmuzin 162, 516, 519; Nukleinsäuren 172, 174—177, 608, 887; Guanylsäure 176, 357; Inosinsäure 176, 887; Guanin 183; Pyrimidinbasen 186, 187, 480; Glukothionsäuren 290, 346, 360, 519, 608; Phlorhizindiabetes 374; Trypsin 475; Gehirnproteid 572; Ichthulin 597.
Levison, L., 442.
Levites S., 79, 448, 487.
Levy, A. G., 292.
Levy, H., 739.
Levy, Ludw, 543.
Levy, M., 528.
Lewandowski, M., 498.
Lewin, Karl, 683, 690.
Lewin, L., Blutfarbstoffe 270, 273, 274, 276, 278; Lutein 598; Hydrochinon 689.
Lewinsky, J., 258, 684.
Lewis, D. H., 425.
Lewis, Th., 570.
Lewy, B., 588.
v. Leyden, E., 588.
v. d. Leyen, E. 691.
Lieben, A, 285, 590, 774.
Liebermann, C., 417, 602, 793.
Liebermann, H., 160, 713.
Liebermann, L., Eiweiss und Säurebildung 93; Eiweissreaktion 98, 99; Lezithalbumine 104, 432, 638; Nukleine 170, 171; Pseudonukleine 171; Magenschleimhaut 432; Hühnerei 595, 597—599, 604, 605; Nieren 638; Guajakprobe 750.
Liebermeister, G., 246.
v. Liebig, J., Mineralstoffe 22; Inosinsäure 176; Fettbildung 534; Arbeit und Stoffwechsel 563; Harnstoff 653, 654; Kostsätze 874.
Lieblein, V., 338, 651.
Liebrecht, A., 82.
Liebreich, O., 574, 794.
Liepmann, W., 606.
van Lier, G. Ad., 33.
Lifschütz, J., Ölsäure 226; Cholesterin 418, 419; Isocholesterin 419; Wollfett 795.
Likhatscheff, A., 740.
Lilienfeld, L., Nukleohiston 106, 290, 343; Fibrinferment und Blutgerinnung 244, 298, 299; Blutplättchen 291, 297; Thymus 343.
Lillie, R. S., 39, 40, 54.
v. Limbeck, R, 292, 293.
Limpricht, H., 544.
Lindberger, W., 478, 491.
Lindemann, L., 197.
v. Linden, M., 793.
Linder, S. E, 45, 48.
Lindvall, V., 111.
Ling, A. R., 214.
Lingle, D. J., 556.
Linn, K., 416.
Linossier, G., 640.
Linser, P., 793, 794.
Lintner, C J., 218.
Lintwarew, S. J., 468.
Lipliawsky, A., 775.
Lipp, A., 148.
Lippich, Fr., 140, 495, 657.
Lister, J., 295.
Ljubarsky, E., 228.
Ljungdahl, M., 376, 377.
Lloyd-Jones, E., 291.
Lobry de Bruyn; s. de Bruyn.
Lochhead, A. C., 574, 606.

Locke, F. S., 561.
Lockemann, G., 290.
Locquin, R., 141.
Loeb, J., Theorie von Overton 21; Ionenwirkungen 24, 76; Muskeln 34, 556; künstl. Befruchtung und Entwickelung 75, 605, 606; Stoffwechsel 870.
Loeb, L., 245, 302, 303.
Loeb, W., 1, 566.
Löbisch, W. F., 405, 516.
Löbisch, Wilh., 608, 633.
Löhlein, W., 441, 478.
Lönnberg, J., 521, 638.
Lönnqvist, B., 433.
Lörcher, G., 445.
Loeschke, K., 366.
Lötsch, E., 455.
Loevenhart, A. S., Katalase 7; Lipase 64, 66, 534; Esterspaltung 74, 474.
Loew, O., Aktives Eiweiss 4; Katalase 7; Eiweissstickstoff 78; Eiweissstoffe 82, 85, 91; Zuckersynthesen 200.
Loewenthal, W., 485.
Loewi, O., Phlorhizindiabetes 374; Zuckerbildung 386; Eiweissregeneration 502; Harnstoffbildung 648; Allantoin 681; gepaarte Glukuronsäuren 710; Phosphorstoffwechsel 720, 826.
Lövit, M., 297.
Loewy, A., Diamine 157, 778; Blutalkaleszenz 292, 293; Höhenklima 318, 715, 831, 868, 871; Leber 360; Arbeit und Stoffwechsel 564, 868, 869; Säurewirkung 641; Aminosäuren im Harne 715; Sauerstoff im Blute 800, 808, 810; Alveolarluft 809, 812, 814; Stoffwechsel 868, 870, 871; Erhaltungswert 840.
Lohmann, A., Lysin 158; Cholin 235, 352, 480; Methylguanidin 662, 716; Ptomaine im Harne 716.
Lohnstein, Th., 644, 758, 765.
Lohrisch, H., 484.
Lombardi, M., 94.
Lombroso, U., 505, 512, 513.
London, E. S., Lipase 448; Verdauung im Magen 453, 455, 456, im Darme 487, 488; Eckesche Fistel 502; Blut im Hunger 839.
Long, J. H., Lezithin 233; Kasein 613, 614; Harnkoeffizient 728.
Lorrain Smith, J., 320.
Losev, G., 51.
Lossen, F., 83.
Lossen, J., 307.
Lottermoser, A., 45.
Luchsinger, B., 369, 796.
Luciani, L., 316, 835.
Luckhardt, A. B., 325.
Ludwig, C., Pseudohämoglobin 272; Gallenbereitung 411; Magenverdauung 456; Pankreassaft 467; Resorption von Eiweiss 499, 500, von Zucker 507; Blutgase 799, 800.
Ludwig, E., 228, 594, 673.
Lücke, A., Hyalin 165, 790; Eiter 342; Benzoesäurereaktion 685.
Lüdecke, K., 231, 236.
Lüthje, H., Zuckerbildung 383—386; Stickstoffretention 502; Oxalsäure 679; Eiweissansatz 861.
Lukjanow, S., 388, 839.
Lukomnik, J., 133.
Lummert, W., 358, 534.
Lunin, N., 843, 847.
Lusk, Gr., Phlorhizindiabetes 374, 382, 385, 387, 554: Zuckerbildung 384—387; Milchsäurebildung 382, 554; Milchzucker im Darme 505; Gärung 767.
Lussana, F., 373.
Luther, E., 761.
Luzzatto, A., 679.
Luzzatto, R., 149, 767.

Maas, O., 124.
Macallum, A. B., 23, 317, 555.
Maccadam, J. 564.
Mac Callum, J. B., 462.
Mac Collum, E. V., 845.
Macfadyen, A., 9, 486.
v. Mach, W., 667.
Mackay, J. C. H., 753.
Mac Lean, H., 229, 236, 680.
Macleod, J., Glykosurie 376, 377; Knochenmark 525; Phosphorfleischsäure 548, 562; Karbaminsäure 649, 657.
Mac Munn, Ch. A., Hämatoporphyrin 282, 751; Urobilinoide 282, 703; Echinochrom 287; Cholohämatin 405; Myohämatin 543; Tetronerythrin 793.
Madsen, Th., Enzyme und Antienzyme 60, 64, 70; Toxin und Antitoxin 72, 73; Cholesterin und Saponin 420.
Magnanini, G., 154.
Magne, H., 635.
Magnier, 727.
Magnus, G., 799.
Magnus, R., 61.
Manus Levy, A., Thyreoidea 351; Leber 356; Diabetes 387; Hippursäure 683, 684; flüchtige Fettsäuren im Harne 708; Benzoeglukuronsäure 711; Bence Jones' Eiweiss 747; Azetonkörper 770, 772, 773, 777; Respiration, Methodisches 818; Grundumsatz 840, 841; Stoffwechsel 865, 866, 867, 871; Verdauungsarbeit 871.
Maillard, L. C., 692.
Maillard, M. L., 23, 75.
Majert, W., 588.
Makris, C., 626.
Malcolm, J., 720.
Malengreau, F., 343, 344.
Malenück, W. D., 108—110.
Malfatti, H., Tryptophan 129; Harn, Purinbasen 677, Ammoniak 726, Phosphatausfällung 742, Fruktosenachweis 766.
Mall, F., 119.
Mallèvre, A., 484.
Maly, R., Oxyprotsäuren 82; Peptone 135; Gallenfarbstoffe 401, 402, 404; Hydrobili-

rubin 401, 703; Speichel 423; Salzsäuresekretion 449; Galle und Fäulnis 491; Luteine 598; Kreatinin 661; Albumosen, Nährwert 854.
Manasse, P., 359.
Manché, M., 561.
Manchot, W., 6, 7, 13.
Mancini, St. 197, 701, 702.
Mandel, J. A., Milznukleoproteid 143, 346; Nukleinsäuren 172, 174—176, 608; Guanylsäure 176, 357; Naphthoresorzinreaktion 211; Glukothionsäuren 290, 346, 360, 608; Milchdrüse 608; Renoschwefelsäure 638; Phosphorverbindungen im Harne 715.
Mandel, H, 668.
Mandel, R., 382, 554.
Mandelstamm, E., 389.
Mangold, E., 364, 837.
Manicardi, C., 548.
Mann, S, 579.
Manning, T. D., 463.
Mansfeld, G., 255, 337.
Maquenne, L., Stärke 215, 216; Dextrinbildung 218; Zellose 220; Inosit 549.
Marcet, 181, 496.
Marchetti, G., 531.
Marchlewski, L., Blatt- und Blutfarbstoffe 265, 283; Hämin 280, 281; Hämopyrrol 283; Phylloerythrin und Cholohämatin 405.
Marcus, E., 247.
Marcuse, G., 836, 845.
Marcuse, W., 561, 562.
Mares, F., 664.
Marfori, P., 731.
Margulies, 760.
Marino Zuco, 235.
Mark, H., 359.
Markewicz, M., 725.
Marquardsen, E., 493.
Marshall, F. H., 635.
Marshall, J, 696.
Martin, C. J., Fibrinferment 64, 244; Toxin und Antitoxin 73; Fibrinbildung 244; Blutgerinnung 306.
Martin, S. H., 484.
Martz, 795.
Marum, A., 711.
Marx, A., 715, 770, 773.
Marxer, A. 381.
Maschke, O., 92, 660.
Masius, J. B., 401, 495.
Massen, V., 649.
Masuyama, M., 595.
Mathieu, E., 800.
Mathews, A., Arbacin 106; Protamine 108, 590; Lysin 157; Nukleinsäuren 174; Fibrinogen 240.
Matthes, M., 493, 715, 749.
Mauthner, J., 415, 416, 855.
Maximowitsch, S., 250.
May, R., 197.
Mayeda, M., 433, 887.
Mayer, A., 104.
Mayer, Arthur, 727.
Mayer, E. W., 416.
Mayer, J., 862.
Mayer, L., 505, 513.
Mayer, Mart., 241, 259.
Mayer, P., Isoserin 142; Zystin 144, 146; Mannosen 192, 195; gepaarte Glukuronsäuren 210, 211, 254, 709, 710, 769; Phosphatide 232, 253, 359; Desamidierung 385; Inosit 549; Oxalsäure 679; Indikan 690; Skatoxylglukuronsäure 693.
Mayo-Robson, A. W., 388.
Mays, K., 475, 476, 584.
Mazé, P., 196.
Mazurkiewicz, W., 467, 472.
Meara, F. S., 128.
Medigreceanu, Fl., 266, 453.
Medwedew, A, 11.
Méhu, C., 334, 705, 706.
Meigs, E. B., 558.
Meillère, G., Inosit 549, 550, 769; chlorhaltige Harnbestandteile 717.
Meinert, C. A., 504, 874.
Meinertz, J., 359.
Meisenheimer, J., 9, 196, 202.
Meissl, E., 534.
Meissl, Th., 607.
Meissner, F., Verdauungsprodukte 444; Eierklar 599; Harnstoffbildung 650; Allantoin 680; Hippursäure 682.
Meister, V., 651.
Mellanby, J., Serumproteine 247; Kreatin und Kreatinin 546, 658, 659.
Mendel, Lafayette B., Lymphbildung 328; Speichel 424; Trypsinogen 469; Eiweissresorption 498; Muskelextraktstoffe 544; Desamidasen 667, 890; Harnsäure 669; Allantoin 680; Kynurensäure 700; Glykogen beim Embryo 890.
Mendes de Leon, M. A., 627.
Menozzi, A., 419.
Menzies, J. A., 273.
De Merejkowski, C., 793.
v. Mering, J., Urochloralsäure 210, 734; Blutzucker 253; Pfortaderblut 314, 505; Glykogenbildung 368; Phlorhizindiabetes 374, 375; Pankreasdiabetes 378; Amylolyse 427, 473; Eiweissassimilation 498; Zuckerresorption 507; Sarkosin 732; Verdauungsarbeit 871, 872.
Merunowicz, J., 282.
Mesernitzki, 595.
Messinger, J., 776.
Messner, E, 502.
Mester, Br., 493, 693, 212.
Mett, S., 441, 478.
Meyer, C., 362.
Meyer, E., 410.
Meyer, Erich; Alkaptonurie 696, 697, 699; Nitrobenzol, Verhalten im Tierkörper 737.
Meyer, G., 504.
Meyer, H, 210, 667.
Meyer, Hans, 256.
Meyer, Kurt, 371.
Meyer, Lothar, 799.

de Meyer, J., 383.
v. Meyer, E, 45.
Michaelis, H., 255.
Michaelis, L., Kolloid 46; Aufnahme von Enzymen 60; Enteiweissungsmethoden 95, 100; Albumosen 131; Eiweisspräzipitine 255; Blutzucker 253, 311, 312, 889; Eiweissassimilation 498; Leim, Nährwert 854.
Michaud, L., Azetonbildung 770, 773; Eiweisshunger 846, 859.
Michel, A., 250, 251.
Micheli, F., 133.
Micko, K., 495, 548, 826.
v. Middendorff, M., 315.
Miescher, F., Protamine 108, 109, 590; Nukleine 169; Nukleinsäure 174, 590; Eiter 341, 342; Sperma 589, 590; Lachs, Stoffwechsel 845.
Miethe, A., Blutfarbstoffe 20, 273, 274, 278; Lutein 598.
Milchner, R., 163.
Millon, M. E., 97, 618.
Mills, W., 679.
Milroy, J. A., 278.
Milroy, T. H., 170, 720.
Minkowski, O., Blutalkaleszenz 292; Aszites 335; Glykogen 371; Blutzucker und Leber 373; Phlorhizindiabetes 374; Pankreasdiabetes 377, 378; Duodenaldiabetes 379; Gallenfarbstoffbildung 412—414; Fettresorption 508, 512, 513; Pankreas und Resorption 504, 512, 513; Milchsäure 552, 667, 708; Harnsäure 667, 669; Allantoin 680, 681; Histozym 686; β-Oxybuttersäure 777; Blut im Diabetes 805.
Mitchell, P. H., 667, 890.
Mitjukoff, K, 593.
Mittelbach, F., 242, 699, 748.
v. Mituch, A., 604.
Miura, K., 253, 367, 463.
Miyamota, S., 439.
Modrakowski, G., 888.
Modrzejewski, E., 167.
Möllenberg, R., 316.
Möller, J., 495.
Möller, S., 776.
Mörner, C. Th.; Albumoid 113, 521, 523, 585; Leim 116, 118, 119, 521; Ichthylepidin 120; Anthozoenproteine 121; Kornikristallin 121; Tyrosinprobe 150; Membranine 165, 522, 584; Fruktose 206; Glaskörper 517, 584; Knorpelgewebe 518 bis 521; Kornea 522; Knochen 524; Kristalllinse 584—586; Ovomukoid 601; Perkaglobulin 603; Homogentisinsäure 699; Chlorbestimmung 719; Gallus- und Gerbsäure 740; Kalziumphosphat 782.
Mörner, K. A. H., Schwefel der Proteine 79, 80; Zystein und Zystin 79, 80, 105, 112, 113, 144—146; Thiomilchsäure 79, 112, 146; Proteinhydrolyse 80, 81; Albuminate 124, 541; Brenztraubensäure 147; Serumeiweissstoffe 248, 250; Hämatin und Hämin 280, 281; Brandblasenflüssigkeit 338; Salzsäurebestimmung 461; Chondroitinschwefelsäure 519, 638; Muskelfarbstoff 543; Harnstickstoff 645, 651; Harnstoffbestimmung 655, 656; Fettsäuren im Harne 708; Nubecula 716; Azetanilid, Verhalten im Tierkörper 725; Eiweiss im Harne 742; Harnnukleoalbumin 748, 749; Melanine 752, 791; Gallensäuren im Harne 753.
Mohr, Fr., 459, 717.
Mohr, L., Blutzucker 374; Diabetes und Zuckerbildung 380, 386, 387; Harnpurine 675; Oxalsäure 679.
Mohr, P., 111.
Moitessier, J., 275, 717, 747.
Moleschott, J., 874.
Molinari, E., 416.
Molisch, H., 204.
Moll, L., 102.
Monari, A.; Muskelarbeit 561, 563; Xanthokreatinin 563, 662.
Monod, O., 620.
Moor, Ovid, 656, 657.
Moore, B., Theorie von OVERTON 22; Adsorbate 35, 51; Kolloide 39, 40; Galle und Fettsäuren 484, 509; Darminhalt, Reaktion 493; Fettsynthese 508; Fettemulsion 509.
Moore, J., 202.
v. Moraczewski, W., 495, 617, 691.
Morat, J., 561.
Morawitz, P., Fibrin und Leukozytose 241; Serumproteine 258; Blutgerinnung 297, 300—304, 307, 308; Leichenblut 308; Albumosennachweis im Harne 746.
Morax, V., 687.
Moreau, A., 816.
Moreau, J., 218, 219.
Morel, A.; Fibrinogen 240, 241; Glykolyse 254; Blutlipase 255; Hämatogen 596; Milch 620.
Morel, L., 474.
Moreschi, A., 419.
Morgen, A., 633.
Morgenroth, J., Antilab 69, 70, 446; Toxin, Antitoxin 73.
Mori, Y., 504, 874.
Moriggia, A., 796.
Morishima, K., 356, 553.
Moritz, 450.
Moritz, F., 331, 374, 375.
Moriya, G., 552, 574.
Morkowin, N., 108.
Morochowetz, L., 518.
Morris, G. H., 9, 214, 218.
Moruzzi, G., 236.
Moscatelli, R., Allantoin 332, 336; Aszitesflüssigkeit 336; Milchsäure 562, 708.
Moscati, G., Stärkeassimilation 505; Glykogen 551, 559; Plazenta 606.
Mosen, R., 291.
Mosse, M., Pseudochylöse Ergüsse 335; Blutzucker 373; Ursprung der Salzsäure im Magen 448; Ätherschwefelsäuren 687.
Mostowski, St., 283.
Mott, F. W., Cholin, im Blut 235, in Zere-

brospinalflüssigkeit 337, 581; Krankheiten des Nervensystemes 581.
Mouton, H., 479.
Mühle, P. 134.
Mühsam, J., 314.
Müller, Alb. 460.
Müller, Arth., 38, 45.
Müller, Eduard, 290.
Müller, Erich, 484.
Müller, Ernst, 393, 394, 397.
Müller, Fr., 134.
Müller, Franz. 318, 353, 831, 868, 871.
Müller, Friedrich, Autolyse von pneumonischen Infiltrationen 19, 342, 819; Glukosamin aus Proteinen 83, 84, 161, 163, 593; Schleimhautmuzin 163, 164; Hunger (Indikan) 490; Fettresorption 511, 512; Ätherschwefelsäuren 687; Urobilin 704, 707; Harnschwefel 712; Anilin, Abban 735; Azetonkörper 770; Kotstickstoff 824.
Müller, Joh., 550, 561, 595.
Müller, Jul., 689.
Müller, Martin, 548.
Müller, Max. 569, 855.
Müller, Paul; Koprosterin 419; Exkremente 495; Kasein, Ausnützung 626, 826.
Müller, Paul Th., 240, 259, 525.
Müller, W., 577, 578.
Müntz, A., 635.
Münzer, E., 648, 651.
Müther, A., 200.
Muirhead, A., 649.
Mulder, G. J., 111.
Munk, J., Chylus und Lymphe 323—326; Rhodan 426, 711; Darminhalt 493; Resorption, von Eiweiss 498, 499, von Zucker 507, von Fett 508, 510, 511; Fettsynthese und Fettbildung 508, 530, 531, 534; glatte Muskeln 570, 571; Milch 621, 622; Harnstoffbildung 648; Phenolausscheidung 687; Arbeit und Stoffumsatz 564; Gallenfarbstoffreaktion 754; Hunger 721, 837, 839; Nährwert, von Leim 853, von Albumosen 854, von Asparagin 855; Eiweissbedarf 857; Wasser und Stoffwechsel 862.
Murlin, J. R., 854.
Murray, Fr. W., 473.
Musculus, F., Amylolyse 218, 427, 473; Urochloralsäure 734; Urease 780.
Myers, V., 659.
Mygge, J. 748.
Mylius, F., Jodstärke 216; Jodcholsäure 397; Gallensäuren 392, 396—398.

v. Nägeli, C., 215, 216.
Nägeli, K., 30.
Nägeli, O., 642.
Nagano, J., 463, 505, 506.
Nagel, W., 801.
Nakaseko, R., 367.
Nakayama, M., 173, 465, 754.
v. Name, W. G., 116, 119.
Nasse, H., Muskelversuche 34; Blut 315; Lymphe 326; Milz 347.
Nasse, O., Oxydationen 6, 15; Proteine 78, 98, 118; Dextrine 218; Glykolyse 254; Glykogen 363, 365, 559, 561; Speichel 427, 428; Muskulin 540, 542; glatte Muskeln 570.
Naunyn, B., Glykogenbildung 368; Leber und Galle 412, 414; Abbau aromatischer Substanzen 735—737.
Nawratzki, 337.
Nebelthau, E., 367, 752.
Necker, F., 746.
Nef, J. U., 202.
Neilson, C. H., 58, 424, 425.
Neimann, W., gepaarte Glukuronsäuren 211, 212, 709, 711; Kohlehydratsubstanz der Leber 361.
Nelson, L., 108, 109.
Nencki, L., 737.
v. Nencki, M., Oxydationen 14; Proteinschwefel 79; Eiweissfäulnis 82, 488; Tryptophan 151; Indol 153; Blutfarbstoffe 265, 269, 280—282; Phyllozyanin 283; Urobilinoide 283, 703; Hämatoporphyrin 282, 283, 413; Hämopyrrol 283; Ammoniak 313, 501, 648, 724, 726, 852; Diabetes 377; Magenenzyme 437, 447; Magensaft 437, 439, 449, 457; Esterspaltung 474; Darmverdauung 484, 486; Reaktion im Darme 493; Harnstoff 544, 647, 649, 651; Karbaminsäure 649; Urorosein 695, 701; Säureamide, Verhalten im Tierkörper 731; Abbau aromatischer Substanzen 735—737, 740; Harn, Geruch 742; Melanine 791.
Neppi, B., 477.
Nerking, J., Lezithin 231, 232; Glykogen 366; Knochenmark 525; Milch 628.
Nernst, W., Membranpermeabilität 21; Verteilungsgesetz 49; Diffusion 57; Adsorption 73; Flüssigkeitsketten 260.
Nessler, 460.
Neubauer, C., Kreatin 546; Kreatinin 657, 661; Ammoniak 724.
Neubauer, E., 233.
Neubauer, O., Eiweissreaktion 99; Alkaptonsäuren 697—700; Urobilinogen 706; Abbau von Aminosäuren 732; Glukuronsäurepaarungen 733, 734; Ehrlichs Harnprobe 777.
Neuberg, C., halogeniertes Eiweiss 82; Azeton 83, 770; Isoserin 142; Oxyaminobernsteinsäure 144; Zystin 144, 146, 778; Tryptophan 152, 153; Diaminbildung 157; Glukosamin 163, 209, 593, 596; Amyloid 166, 167, 887; Inosinsäure 176, 177, 887; Guanylsäure 176; Zuckerabbau 192; Mannosen 192, 195; Pentosen 197—200, 867, 887, im Harne 767; Galaktose 205; Fruktose 206, 207, 332; Aminoaldehyde 208; Glukuronsäure 210—212; gepaarte Glukuronsäuren 210—212, 693, 709, 711, 769; Naphthoresorzinreaktion 211; Lysin im Blute 256; Glukothionsäure 346; Adre-

nalin 354; Lebererweichung 360; Glykogenbildung 367; Desamidierung 385; Cholesterin 416, 418; Tetraoxyaminokapronsäure 520; Inosit 549; Milchzucker 620; Renoschwefelsäure 638; Heteroxanthin 676; Phenolbestimmung 688; Skatoxylglukuronsäure 693; Aminosäuren im Harne 715; Mineralstoffwechsel 727, 826, 842; Phenylhydrazinprobe 760; Nachweis der Glukuronsäuren 769; Melanine 792.
Neumann, Alb., Nukleinsäuren 174, 175, 177; Pyrimidinbasen 185, 187; Orzinprobe 199; Harneisen 727; Phenylhydrazinprobe 760.
Neumann, C., 160.
Neumann, E, 414.
Neumann, O., 863, 876.
Neumann, R., 862.
Neumann, Walt., 134.
Neumeister, R., Keratine 111; Albumosen und Peptone 126, 128; Tryptophan 151; Dextrine 218; Glykogen 365; Eiweissassimilation 498; Ovomukoid 601.
Neusser, E., 751.
Nicklés, J., 602.
Nicloux, M., 63, 252.
Nicolaier, A., 671.
Niemann, A., 505, 512.
Niemilowicz, 678, 709.
Nierenstein, E, 441.
Nilson, G., 217.
Nilson, L. F., 624.
Le Nobel, C., 282, 703, 751.
Noeggerath, C. T., 847.
Noel-Paton, D., Lymphe 326; Leber 358, 359; Glykogen, Zuckerbildung 373; Galle 388, 409; Arbeit und Eiweissumsatz 564.
Noguchi, H., 420.
Nogueira, A., 638.
Nolf, P., Osmot. Druck 36; Fibrinogen 240, 241; Fibrinolyse 244, 305; Blutgerinnung 246, 301—305, 307, 308: Albumosen, im Blute 251, Resorption 499; Speichel 422; Karbaminsäure 649, 657.
Noll, A., 174, 581.
v. Noorden, C., Spektrophotometrie 286; Diabetes 375; Zuckerbildung 386; Leber und Harnstickstoff 651; Ätherschwefelsäuren 687; Eiweiss im Harne 742; Azetonkörper 770; Stoffwechsel 858, 861.
Notkin, J., 351.
Nothwang, Fr, 841.
Novi, J., Pseudohämoglobin 272; Eisen, in Leber 361, in Galle 406; Speichel 430.
Novy, F., 125.
Nowak, J., 569, 817, 824.
Nürenberg, A., 352.
Nussbaum, M, 810, 813.
Nuttal, G., 490.
Nylander, E., 203, 757.
Nylén, S., 427, 428.
Obermayer, Fr., 100, 692, 755.
Obermüller, K., 415, 418.
Oddi, R., 485, 521, 640.
Odenius, R., 608.
Oertel, H., 715, 826.
Oertmann, E., 3.
Oerum, H. P. T., jr. Blutfarbstoff 285; Blutmenge 320; Menschengalle 408; Indikanbestimmung 693.
Oerum, H. P. sr., 594, 853.
Oesterberg, E, 645.
Offer, Th. R., Pentosamine 208; Glykogen 371; Chitin 789; Alkohol, Nährwert 863.
Ofner, R., 206, 207.
Ogata, M., 456.
Ogden, H., 696.
Oidtmann, H., Lymphdrüsen 343; Thymus 345; Milz 348; Thyreoidea 319; Speicheldrüsen 422; Pankreas 467; Nieren 638; Lungen 819.
Oker Blom, M., 33, 352.
Okunew, W., 132.
Olinger, J., 502.
Oliver, G., 352.
Ollendorff, G., 195.
Olsavszky, V., 721.
Omeliansky, V., 484.
Omi, K., 463.
van Oondt, 375.
Opie, E. L., 290.
Oppenheimer, C., Serumalbumin 250; Fermente 475; parenterale Eiweissassimilation 498; Respiration 817; Stickstoffausscheidung 824; Oberflächengesetz 865.
Oppler, B, 312, 487.
Orbán, R., 463.
Orgler, A., Azeton 83, 770; Nebennieren 352; Tetraoxyaminokapronsäure 520; Harnsäure und Nahrung 664.
Orglmeister, G., 156.
Orndorff, W. R., 400, 401, 402.
Orton, K., 699.
Osborne, Th. B., Eiweissstoffe 78, 80, 81, 102, 886; Dipeptid 90; Proteolyse 105, 107, 887; Nukleinsäuren 172, 173, 177; Ovovitellin 596; Proteine des Eierklars 599, 600; Kalorienwert pflanzlicher Eiweissstoffe 828.
Osborne, W. A., 551.
Ost, H., 214.
Ostertag, 625.
Ostwald, Wilh., 50, 55, 57.
Ostwald, Wo., 38, 53, 76.
O'Sullivan, C., 10, 62, 64.
Oswald, A., Halogeneiweiss 82; Schilddrüse 349, 351, 352; Harnglobulin 746.
Otori, J, Muzin 163; Transsudate 332; Pankreasselbstverdauung 480; Pseudomuzin 593; Guanidin 480, 658.
Ott, A., 332, 719, 726.
Otte, P., 458.
Otto, J. G, Blutzucker 253, 309; Blutfarbstoffe 266, 272, 273, 286; Blut 311,

314, 316, 505; Skatoxylglukuronsäure 693; Zuckerbestimmung 764.
Overton, E., Protoplasmagrenzschicht 22; Plasmolyse 31, 33; Theorie der Aufnahmefähigkeit 34, 35; Muskeln 34, 556, 557.
Owen-Rees, 324.

Paal, C, Eiweissstoffe 78, 124, 127, 129, 135; Leimpepton 118, 119.
Pachon, V., Blutgerinnung 307; Magenexstirpation 456, 457; Trypsinogen 469.
Paderi, 254.
Pagès, C., Blutgerinnung 239, 298, 299; Labgerinnung 615; Milch 632.
Paijkull, L., Exsudate 330, 331, 334, 335; Gallenschleim 390.
Painter, H. M, 128, 428.
Palladin, W., 382.
Panek, K., Oxyproteinsäuren im Harne 712, 713; Uroferrinsäure 714; Phosphaturie 721; Vasodilatin 890.
Panella, A., 256, 548, 570.
Panormoff, A., 551, 600, 602.
Pantanelli, E., 141.
Panum, P. L., Serumkasein 246; Blut im Hunger 316, 839; Transfusion 317, 321; Harnstoffausscheidung 852; Leim, Nährwert 853.
Panzer, Th, Chylus 324; Zerebrospinalflüssigkeit 337; Kohlenwasserstoff aus Cholekampfersäure 397; Kolloid 592, 593.
Paraschtschuk, S., 634.
Parastschuk, S. W., 447.
Parcus, E, 577, 578.
Parke, J. L., 599.
Parker, W. H, 509.
Parmentier, E., 625.
Partridge, C. L., 180, 346, 666.
Pascheles, W., 732.
Paschutin, V., 327, 463.
Pascucci, O., 261, 262, 263.
Pasqualis, G., 708.
Pasteur, L., 8, 10, 490.
Patein, G., 761.
Patten, A. J,. Zystein 79, 146; Histidin 155; Hexonbasen 158.
Patten, J. B., 428.
Paul, Th., 23, 75, 671.
Pauli, W., Kataphorese 43; Ionenwirkung 47; Leimlösungen 53, 117; Eiweisslösungen 43, 93, 95.
Pauly, H., Histidin 82, 154, 155; Adrenalin 353.
Pautz, W., 338, 463, 584.
Pavy, F. W., Kohlehydratgruppen in Proteinen 84, 370; Isomaltose 253; Glykogen 366, 372; Blutzucker und Diabetes 372 bis 374; Magen, Selbstverdauung 458; Arbeit und Stoffwechsel 564; Zuckerbestimmung 762.
Pawlow, I. P., Gallenfistel 387; Speichel 424, 425, 431; Magen und Magensaft 432 bis 435, 437; Magenenzyme 437, 440, 447; Pylorusreflex 452; Darmsaft 461, 462; Pankreassaft und Pankreasenzyme 467, 468, 470—472, 474, 478, 482; Enterokinase 468; Verdauung im Darme 484, 487; Ammoniak im Blute 648; Eckscbe Fistel 649; Harnstoffbildung 651.
Payer, A., 316.
Peiper, G., 292.
Peirce, G., 74.
Péju, P., 241.
Pekelharing, C. A., Tryptophan 129; Fibrinferment und Blutgerinnung 244—246, 299, 300, 302, 303; Nukleoproteide 246, 541; Magenenzyme 438—440.
Pemsel, W., 93.
Penny, E., 687, 688.
Penzoldt, F., 376, 774.
Pernou, M., 347.
Perrin, J., 38.
Peskind, S., 262.
Petersen, P., 568.
Petit, A., 717.
Petrone, A., 297.
Petrowsky, D., 580.
Petry, E., 616.
v. Pettenkofer, M., Gallensäureprobe 392; Fettbildung 531, 532; Arbeit und Stoffwechsel 563, 565, 566, 868; Respirationsapparat 817, 818; Stoffwechseluntersuchungen 822, 824, 849, 868; Kostsätze 874.
Pfaff, F., 388.
Pfannenstiel, J., 592.
Pfaundler, M., Verdauungsprodukte 129, 130, 131; Stickstoff im Harne 646.
Pfeffer, W., 27, 28.
Pfeiffer, E., 627, 630.
Pfeiffer, L., 791.
Pfeiffer, Th., 685, 860.
Pfeiffer, Wilh., 668, 669.
Pfleiderer, 442, 443.
Pflüger, E., Oxydationen 3, 4, 807; Ätherschwefelsäuren 355; Glykogen 364—369, 521; Diabetes und Zuckerbildung 378, 379, 381, 383, 386, 387; Duodenum und Diabetes 379; Speichelgase 423, 806; Galle und Fettsäuren 484, 509; Fettresorption 509; Fettbildung 532, 533, 849; Muskelstoffwechsel 559—561, 564, 566; Ovarien 591; Milchgase 623, 806; Harnstickstoff 645; Harnstoffbestimmung 655; Zuckerproben 757, 759; Zuckerbestimmungsmethode 763; Blutgase und Respiration 323, 799, 800, 803, 806, 813, 814, 816, 817; N:C- Quotient im Harne 827; Eiweissstoffwechsel 846, 849—851; Nahrungsbedürfnis 849; Aussentemperatur und Stoffwechsel 871; Eiweissbedarf 876.
Phisalix, C, 795.
Picard, J., 584.
Piccard 108.
Piccolo, G., 285, 590.
Pick, A., 442.
Pick, E. P.; Albumosen und Peptone 128, 130—132, 135, 136; Serumglobulin 247;

Peptozym 306, 890; Thyreoidea und Adrenalinglykosurie 380.
Pick, Friedel, 372.
Pickardt, M., 332, 522.
Pickering, J. W., 86, 306.
Picton, H., 45, 48.
Pierallini, G., 731.
Piettre, M., Blutkörperchenstroma 263; Blutfarbstoffe 270, 273, 281.
Pigeand, J., 332.
Piloty, O., 210, 710, 888.
Pilz, O., 134.
Pilzecker, A., 410.
Pimenow, P., 433.
Pincussohn, L., 46.
Pineles, Fr., 380.
Pinkus, S. N., Eiweissstoffe und deren Kristallisation 82, 93, 251, 600, 601.
Piontkowski, L. F., 434.
Piria, 149.
Planer, J., 457.
Plattner, E., 391.
Plaut, M., 715.
Playfair, 874.
Plimmer, R. H. Aders, Leimhydrolyse 117; Nukleoproteide 169; Livetin 596; Kaseinverdauung 617.
Plósz, P., Blutkörperchen 263; Leber 356, 357; Harnfarbstoffe 701; Harneiweiss 742; Albumosen, Nährwert 854.
Poda, H., 495, 826.
Poduschka, P., 669, 680, 681.
Poehl, A., 491, 588.
Pohl, J., Oxydationen 11; Dextrin 218; Globulinbestimmung 249, 747; Leber 357; Harnstoffbildung 648; Allantoin 669, 680; Oxalsäure 731; Abbau der Fettkörper 731; Phthalsäure 735.
Poleck, 598, 602.
Polimanti, O., 532.
Politis, G., 855.
Pollak, L., 477, 732.
Pollitzer, S., 854.
Polowzowa, W., 453, 488.
Pommerehne, H., 657.
Ponfick, E., 321.
Ponomarew, 461.
Pons, Ch., 715.
Popel, W., 316.
Popielski, L.; Albumosenwirkung 306, 890; Speichelabsonderung 425; Pankreassaftabsonderung 468, 471; Vasodilatin 890.
Popowsky, N., 152, 153.
Popper, H., 468, 483, 755.
Porcher, Ch., Milchzucker 635; Harnindikan 690—693; Skatolrot und Urorosein 694; Uroerythrin 708; Phthalsäure 735.
Porges, O., 233, 247.
Porteret, E., 367.
Portier, P., 382, 505.
Posner, C., 587, 588, 742.
Posner, E. R., Muzin 163, 164; Mukoide 445; Protagon 574.
Posselt, L., 120.
Posternak, S., 548, 549.
Pottevin, H., enzymatische Synthesen 66, 223, 475; Isomaltose 214.
Pouchet, A. G., Karnin 547, 675; Harnpurine 675; Harngifte 716; Lungen 819.
Poulet, V., 818.
Poulsson, E., 544.
Pozerski, E., 69, 471.
Pozzi-Escot, E., 14, 15.
Prausnitz, W., Phlorhizindiabetes 374; Exkremente 495; Kaseinresorption 826; Stoffwechsel im Hunger 837.
Pregl, Fr, Proteolyse 105, 113, 122; Keratine 111, 113; Koilin 114, 122; Kohlenoxydhämochromogen 277; Dehydrocholon 392; Gallensäuren 396—398; Darmsaft 461, 463; Kolloid 593; Ovalbumin 601; Oxyproteinsäure 713; Polypeptide im Harne 714; C : N-Quotient 729.
Presch, W., 712.
Preti, L., 17, 74.
Preusse, C., Phenole im Harne 687, 689; Verhalten aromatischer Substanzen im Tierkörper 735, 741.
Prevost, J. L., 514, 650.
Preyer, W., 276, 606.
Preysz, K., 721.
Pribram, E., 735.
Pribram, H., 105, 543, 792.
Pribram, R., 724.
Pringle, H., Histopepton 108; Protamine 109; Resorption 498, 501, 503.
Pristley, J. H., 1.
Prochownik, L., 607.
Pröscher, F., Bilirubin 402; Milch 625, 632; Ehrlichsche Harnprobe 777.
Profitlich, W., 362.
Prutz, W., 690.
Prym, O., 348, 468, 469.
Pugliese, A., 302, 448.
Pupkin, Z., 292.

Quevenne, Th., 325, 630.
Quincke, G., 46, 611.
Quincke, H., 285, 317, 319.
Quinquaud, Ch., Harnstoff 312, 314; Muskelarbeit 561; Fettsäuren im Harne 731.
Quinton, R., 36.

Raaschon, C. A., 176, 177.
Rachford, B. K., 474, 478, 484.
Radenhausen, P., 611.
Radziejewski, S., 530.
Radzikowski, C., 433.
Rachlmann, E., 584.
Raikow, P. N., 80.
Raineri, G., 606.
Ramsden, W., 52, 95, 106.
Ranc, A., 256.
Ranke, H., 664.
Ranke, J., 321, 388.
Ransom, H., 262, 419.

Raper, H. S., 134.
Rapp, R., 9.
Raske, K., 137, 145.
Rauchwerger, D., 416, 418.
Raudnitz, R. W., Milch und Kasein 609, 614, 616, 623.
Reach, F., 438, 566.
Reale, E., 379, 679, 712.
Reemlin, E. B., 487.
Reese, H., 715.
Regnault, H. V., 798, 817, 824.
Reh, A., 103, 343, 617.
Rehn, E., 241.
Reich, O., 726.
Reichel, H., 65, 615.
Reich-Herzberge, F., 480.
Reid, E. W., 39, 40.
Reinbold, B., Reaktion von MOLISCH 204; Methämoglobin 273; Trypsinverdauung 480; Benzoylierung von Kohlehydraten 761.
Reinecke, 529.
Reiset, J., 798, 817, 824.
Reiss, E., 248.
Reitzenstein, A., 675.
Rekowski, L., 740.
Rennie, J., 466.
Renwall, G., 726.
de Renzi, E., 379.
Retinger, J., 283.
Rettger, L. F., 469.
Reuss, A., 332, 334.
Reye, W., 242.
Reynolds, J. E., 774.
de Rey-Pailhade, J., 11.
v. Rhorer, L., 93, 642.
Ribaut, H., 14.
Richards, A. N., Albumoide 114 — 116, 159; Hexonbasen 159; Speichel 425, 426.
Richet, Ch., Magensaft 432, 436, 437; Fettbildung 534; Harnstoff 648; Harnsäure 669; Thalassin 795; Respiration, Methodisches 818; Oberflächengesetz 865.
Richter, Max, 588.
Richter, P. F., 256, 360, 651.
Riecke, R., 685.
Rieder, H., 824.
Riegel, M., 612.
Riegel, 436.
Riegler, E., 278.
Riehl, M., 819.
Riess, L., 695, 708.
Riesser, O., 156.
Ringer, L., 298.
Ringer, W. E., 642.
Ringstedt, O. T., 640.
Ritter, A., Blutzucker 373; Phlorhizindiabetes 374; Fettresorption 508; Harngärung 780.
Ritter, F., 409, 410, 415.
Ritter, E., 420.
Ritthausen, H., Proteinstoffe 81, 92; Leuzinimid 140; Milch 621.
Riva, A., 701, 707, 752.
Rivalta, F., 331.
Roaf, H. E., Protoplasmagrenzschicht 22; Adsorbate 35, 51; Kolloide, osmot. Druck 39, 40; Lezithin 234.
Roberts, W., 482, 748, 764.
Robertson, T. B., 21, 613, 614.
Roch, G., 744.
Rockwood, D., Galle und Fettsäuren 484, 509; Fettresorption 509; Darminhalt, Reaktion 493.
Rochwood, E. W., 498, 666.
Rodier, A., 315.
Rödén, H., 69, 446.
Roeder, G., 186, 187.
Röhmann, F., Oxydationsenzyme 11, 12; Leuzinäthylester 140; Amylolyse und Diastase 214, 255, 372, 427; Glykolyse 254; Fett im Blute 314; Glykogenbildung 367; Darmsaft 462, 463; Galle und Fäulnis 491, 492; Resorption 505—507, 511; Muskeln 536, 558; Kaseinsalze 614; Phosphorstoffwechsel 720, 826, 845; Hauttalg 793, 794; Bürzeldrüsensekret 795; künstliche Ernährung 847.
Röhrig, A., 560, 798.
Röse, B., 616.
Röse, C., 529.
Rösing, E., 6, 15.
Roger, G. H., 355.
Roger, H., 428, 483.
Rogozinski, F., 134.
Rohde, E., 99.
Rokitansky, P., 708.
Rona, P., Enteiweissung 95, 100; Thymushiston 107; Leim 117, Nährwert 853; Albumosen 131; Blutzucker 253, 311, 312, 889; Duodenalsekret 461; parenteral eingeführtes Eiweiss 498; Eiweissregeneration 502; Alkaptonurie 696, 697.
Ronchi, J., 798.
Roos, E., Jodothyrin 351; Phosphorstoffwechsel 720; Zuckerproben 760, 761.
Roosen, O., 663.
Rorive F., 207, 211.
Rosa, E. B., 818.
Rosemann, R., Magensaft 437, 450; Milch 636; Stickstoffausscheidung 852; Alkohol, Nährwert 863.
Rosenbach, O., 754, 778.
Rosenbaum, A., 383.
Rosenberg, Br., 375.
Rosenberg, S., Duodenaldiabetes 379; Gallenabsonderung 389; Pankreassaft 469; Galle und Fäulnis 491; Pankreas und Resorption 504, 508, 512.
Rosenberger, F., 549, 768.
Rosenfeld, B., 455.
Rosenfeld, F., 690, 708, 855.
Rosenfeld, G., Fett und Fettbildung 358, 531—533; Glykogen und Fett 358; Harnsäure 664; Phenylhydrazinprobe 760; Azetonkörper 771.
Rosenfeld, L., 133.
Rosenfeld, M., 278, 281.
Rosenfeld, R., 253.

Rosenheim, O., Tryptophanreaktion 98, 152; Zerebrospinalflüssigkeit 337; Muskelarbeit und Zuckerverbrauch 561; Protagon 574 bis 576.
Rosenheim, Th., 857.
Rosenquist, E., 386.
Rosenstein, A., Chylus und Lymphe 324 bis 326; Resorption 499, 507, 510.
Rosenstein, W., 377.
Rosenthal, J., 817.
Rosenthaler, L., 66.
Rosin, H., Fruktose 207, im Harne 766; Indikan 692; Skatolfarbstoffe 694; Harn, Reduktionsfähigkeit 709; ROSENBACHs Harnprobe 778.
Rossi, O., 337.
Rost, E., 740, 862.
Rostoski, O., 747.
Roth, W., 328.
Rothberger, C. J., 356, 650.
Rothera, C. H., 78, 144, 774.
Rothmann, A., 546, 658.
Rotmann, F., 332.
Rotschy, A., 283.
Rouiller, C. A., 152.
Roux, E., 215, 216.
Rovida, C. L., Hyaline Substanz 263, 290, 341, 587.
Rovighi, A., 491, 686.
Rowland, S., 9, 347, 544.
Rowntree, L. G., 176.
Rozenblat, H., 433.
Rubbrecht, R., 258.
Rubner, M., Proteinschwefel 80; Zuckerreaktion 204, 760; Ausnutzung von Nährstoffen 503, 504, 507, 508, 511, 626; Fettbildung 534; Milch 629; Exkrementstickstoff 824; Nährstoffe, Verbrennungswärme 828, 829, 833, 834, 873; Stoffwechseluntersuchungen 822, 828, 833, 837, 859, 864, 865, 870; spezif. dynam. Wirkung 859, 871, 872; Abnutzungsquote 859; Aussentemperatur und Stoffwechsel 871; Oberflächengesetz 865, 866; Verdauungsarbeit 871, 872.
Rubow, W., 555.
Rudinger, C., 351, 380.
Rüdel, G., 671.
Ruff, O., 192, 195.
Ruge, E., 489.
Rulot, H., 243, 244.
Rumpf, Th., 386, 687, 725.
Runeberg, J. W., 334.
Ruppel, W. G., 574, 626, 794.
Russel, 619.
Russo, M., 789, 790.
Rywosch, D., 254, 261.

Saarbach, L., 272.
Sabanejew, A., 135.
Sabbatani, S., 299.
Sacharjin, 311.
Sacharow, N., 133.
Sachs, Fritz, Nuklease 173, 465, 480; Pentose 199; Salzsäureabsonderung 449.
Sachs, K., 479.
Sachsse, R., 217.
Sackur, O., 613, 614.
Sadikoff, W., 116.
Sagelmann, A., 453.
Sahli, H., 287, 762.
Saiki, T., 571, 708.
Saillet, Hämatoporphyrin 282, 751, 752; Urobilin und Urobilinogen 700, 703—707.
Sainsbury, 298.
de Saint Martin, L., 274.
Saint Pierre, C., 816.
Saito, S., 313, 552.
Salaskin, S., Verdauungsprodukte 129; Plastein 133; Leuzinimid 141; Blutalkaleszenz 292; Ammoniak 313, 501, 648, 724, 852; Erepsin 464; Harnstoff 647, 651, 655; Leber und Säurebildung 652, 667; Harnsäurebildung 667.
Salkowski, E., Oxydationsenzyme 11; Autodigestion 17; Fäulnisprodukte 82, 138, 488; Eiweiss und Chloroform 95; Eiweissreaktionen 99; Pseudonuklein 103; Paranukleinsäure 103, 617; Albumosen 128, im Harne 746; Skatolkarbonsäure 151, 694; Indol 153; Pentosen 197, 198, als Glykogenbildner 367, im Harne 767; Glukuronsäure 210; Zerebrospinalflüssigkeit 337; Synovia 339; Leberproteid 357, 358; Cholesterin 417; Speichel 430; Pankreas 476; Leichenwachs 531; Fleischstickstoff 569; Ovomukoid 601; Kasein 617; Harnstoff 647, 648, 650, 656; Kreatinin 661; Harnsäure 669, 673, 674; Purinbasen 677, 678; Oxalsäure 679, 680; Allantoin 669, 680; Hippursäure 682; Phenazetursäure 685; Ätherschwefelsäuren 687; Indikan 692; Urobilin 705, 707, 746; Harn, Fettsäuren 708, 780, Kohlehydrate 709, Schwefelverbindungen 711, 712, Alkalien 724; Bestimmung der Harnschwefelsäuren 723; Abbau verschiedener Substanzen 731—733, 736, 738; Hämatoporphyrin 751, 752; Gärungsprobe 759; Phenylhydrazinprobe 760; Azetonbestimmung 776; Wasser und Stoffwechsel 862.
Salkowski, H., 138, 488, 683.
Salomon, Georg, Purinbasen 179; Glykogen 290; Milchsäure 313; Harnpurine 675—677.
Salomon, H., 385, 679, 770.
Salomon, W., 648.
Salomone, G., 79.
Salomonsen, K. E., 701, 702.
Salvioli, G., 500.
Samec, M., 138.
Sammis, J. L., 878.
Samuely, F., Melanoidine 81, 792; Proteolyse 105; Harnsäure 669; Aminosäuren im Harne 715; Zystin, Abbau 733.
Sandberg, F., 455.
Sandmeyer, W., Pankreasdiabetes 379;

Resorption 504, 512, 513; Phosphorstoffwechsel 826.
Sandström, J., 350.
Sasaki, K., 715.
Satta, G., 647, 771.
Sauer, K., 376.
Sauerbeck, E., 466.
Savaré, M., 606, 715.
Sawitsch, W., 469, 471, 472.
Sawjalow, W., 133, 447.
Saxl, P., Autolyse 18, 360; Muskeln 540, 541.
Scaffidi, V., 358, 361.
Schade, H., 196.
Schäfer, E., 299, 352.
Schaffer, F., 79.
Schaffer, Ph., 674, 726, 778.
Schalfejeff, M., 280, 281.
Schardinger, F., 551.
Scheele, H. M., 425.
Scheermesser, W., 119, 134.
Scheibe, A., 625, 628.
Scheibler, C., 213.
Schemiakine, A. J., 450.
Schenck, Fr., 312, 373.
Schenk, M., 175, 679.
Schepowalnikoff, N. P., 468.
Scherer, Fr., 866.
v. Scherer, J., Lymphe 325; Inosit 549, 550; Meta- und Paralbumin 572.
Scheuer, M., 436.
Scheunert, A., Magenverdauung 451, 454; Duodenalenzyme 461; Pankreassteine 483.
Schierbeck, N. P., Speichel 427; Magengase 457; Trypsinverdauung 479; Exkremente 494; Hautatmung 798.
Schiff, A., 441.
Schiff, H., Eiweiss 78; Biuretprobe 99; Cholesterin 418; Harnstoff 652; Harnsäure 672.
Schiff, M., Milz 348; Leber 355; Leberzucker 373; Galle 389, 514; Ladungstheorie 449, 469.
Schindler, S., 345.
Schittenhelm, A., Xanthinoxydase 12, 346; Nukleinsäure 173; Purinbasen 185, 494; Desamidasen 180, 347, 667; Blutgerinnung 300, 306; Harnsäurebildung 349, 664—667, 669; Polypeptide als Harnstoffbildner 648; Aminosäuren im Harne 715, 778; Ammoniakbestimmung 726; Pyridin im Stoffwechsel 741.
Schlatter, K., 456, 457.
Schlesinger, A., 427.
Schlesinger, W., 706.
Schliep, L., 716.
Schlösing, C., 47.
Schlösing, Th., 725.
Schlossberger, J. E., 630, 636.
Schlossmann, A., 622, 624, 628.
Schmey, M., 361, 556.
Schmid, Jul., 666, 678.
Schmidt, Ad., 487, 496.
Schmidt, Albr., 588.
Schmidt, Alex., Blutgerinnung 244, 245, 289, 296—300, 303, 305, 306; fibrinoplastische Substanz 246; Froschblutkörperchen 264; Leukozyten 289, 290; Zelleiweiss 290, 297, 344, 345; Blutgase 801.
Schmidt, C., Serum 259; Blut 310, 311; Lymphe 325; Transsudate 330; Mundschleim 423, 424; Speichel 429; Magensaft 436, 437; Pankreassaft 472, 473; Gallenfistel 492; Fettresorption 511; Osteomalazie 527.
Schmidt, C. H. L., 82.
Schmidt, C. W., 819.
Schmidt, E., 544.
Schmidt, Fr., 770.
Schmidt, P., 675.
Schmidt-Mülheim, A., 239, 499, 852.
Schmidt-Nielsen, S., 60, 614, 616.
Schmiedeberg O., Oxydationen 8; Eiweisskristalle 92; Salmin 108, 109; Desamidoalbuminsäure 125; Onuphin 165; Nukleinsäuren 173, 174, 177; Nukleotinphosphorsäure 175; Nukleosin 186; Kamphoglukuronsäure 210, 740; Ferratin 357; Chondroitinschwefelsäure 519, 520; Harnstoff 648; Hippursäure 684, 685; Histozym 686; Phenolglukuronsäure 687; Indoxylglukuronsäure 693; Melaninsubstanzen 791.
Schmitz, K., 491, 493, 686.
Schneider, A., 311.
Schneider, E., 426, 700.
Schneider, H., 12, 792.
Schöffer, A., 139.
Schönbein, C. F., 723.
Schöndorff, B., Harnstoff 312, 544, 629, 644, Bestimmung 656; Thyreoidea 351; Glykogen 364, 368, 551; Harnsäure 665; Harnzucker 757, 761; Eiweissstoffwechsel 849, 851.
Schöne, A., 197.
Scholz, H., 690, 691.
Schottelius, M., 490.
Schotten, C., Fellinsäure 399; Darmfäulnis 683; Fettsäuren im Harne 708, 731; Damalur- und Damolsäure 716; Verhalten aromatischer Substanzen im Tierkörper 735, 736, 737.
Schoubenko, G., 80.
Schoumow-Simanowski, E. O., 439, 449, 457.
Schreiber, E., 665.
Schreiner, Ph., 588.
Schreuer, M., Fleischstickstoff 569; Kalorienwert des Stickstoffes 834; Eiweissmästung 851, 860.
Schrodt, M., 525.
v. Schroeder, W., Harnstoff 313, 644, 648, 650; Harnsäure 313, 667.
Schröter, F., 173.
v. Schrötter, H., 128, 129, 135, 810, 814.
Schryver, S. B., 18.
Schüle, 436.
Schüle, A., 476.
Schütz, E., Schützsche Regel 65, 442; Verdauungsprodukte 130; Pepsinbestim-

mung 441; Magenbewegungen 450; Milchsäure im Harne 708.
Schütz, J., Pepsin, Bestimmung 441, Wirkung 443; Salzsäure und Verdauung 460; Galle und Fettspaltung 475, 484.
Schütze, Alb., 255.
Schützenberger, P., 86, 127.
Schultze, B., 534.
Schultze, E., 645.
Schultzen, O., Diabetes 377; Harnstoff 647, 649; Oxymandelsäure 695; Milchsäure im Harne 708; Säureamide 731; Sarkosin 732; Verhalten aromatischer Substanzen im Tierkörper 735—737.
Schulz, Arth., 284.
Schulz, Fr. N., Eiweiss 80, 84, 93, 96; Oxyprotein 82; Histone 106, 276; Galaktosamin 161, 168, 210; Serumalbumin 250; Hunger, Blut 317; prämortaler Eiweissumsatz 837.
Schulz, H., 518.
Schulze, C., 427.
Schulze, E.; Hydrolyseprodukte der Proteine 81, 138, 139, 148; Hexonbasen 154—157, 159; Hemizellulosen 220; Phosphatide 223. Isocholesterin 419.
Schulze, E., 616.
Schulze, F., 44.
Schulze F. E., 22.
Schulze, H., 37.
Schumburg, W., 445, 832, 868.
Schumm, O., Blut und Blutproben 320, 751; Chylusfett 324; Milz 347; Zuckerbildung 386; Pankreaszyste 473.
Schunck, C., A., 265, 598.
Schunck, E., 701.
Schur, H., Harnsäure 664, 666, 670; Harnpurine 666, 675.
Schurig, 361.
Schuster, A., 504, 880.
Schuurmanns-Stekhoven, 271.
Schwalbe, E., 297, 358, 532.
Schwann, Th, 387, 492.
Schwarz, Carl, Cholin 235, 236, 349; Jodothyrin 351; Sekretin 471.
Schwarz, H., 205.
Schwarz, Hugo, 114, 115.
Schwarz, L., 125, 449, 772.
Schwarz, O., 458, 775.
Schwarzschild, M., 476, 481.
Schweissinger, O., 745.
Schweizer, 219.
Schwinge, W., 316.
Scofield, H., 404.
Scott, F. H., 169.
Scott, L, 121.
Sczelkow, 800.
Sebauer, R., 527.
Sebelien, J., Peptone 128; Milch 609, 618, 621, 622, 624; Kaseinverdauung 617; Kohlehydrate in der Milch 621.
Seegen, J., Blutzucker 373, 561, 566; Kohlehydratsubstanz der Leber 361; Amylolyse 427; Respiration 817; Stickstoffdefizit 824; Stoffwechsel und Wasser 862.
Seelig, P, 491.
Seemann, J., Proteinstoffe, Oxydation 83, 117; Kohlehydratgruppe in Proteinen 84, 602; Nukleinsäure 175; Erepsin 464; Darminhalt 487; Resorption 500; Kreatin und Kreatinin 545, 658, 659; Ovomukoid 602.
Segale, M., 22.
Seitz, W., 355, 363.
Selitrenny, L., 117.
Seliwanoff, Th., 206, 766.
Selmi, 24.
Semmer, G., 264.
Senator, H., 691.
Senkowski, M., 396.
Senter, G., 63, 64.
Seo, Y., 673.
Sertoli, E., 804.
Sestini, F und L., 663.
Setschenow, J., 800, 802, 804.
Shephard, C. U., 682.
Siau, R. L., 253, 374.
Sieber, N., Proteinschwefel 80; Glykolyse 254; Blutfarbstoffe 269, 280, 281; Hämatoporphyrin 282; Urobilinoide 282, 702; Diabetes 377; Magensaft und dessen Enzyme 437, 439, 447, 457; Darmverdauung 486; Umikoffs Reaktion 628; Urorosein 695, 701; Nitrobenzaldehyd 738, 739; Melanine 791; Lungen 819.
Siedentopf, H., 41.
Siegert, F., 530.
Siegfried, M., Proteinstoffe, Hydrolyse 81; Retikulin 119, 516; Peptonsubstanzen und Kyrine 119, 130, 134, 135, 805; Glutaminsäure 143; Lysin 157; Karbaminosäuren 160, 804, 805; Pseudohämoglobin 272; Jekorin 359; Phosphorfleischsäure 548, 554, 562, 567; Orylsäure 618; Milchnukleon 618, 628.
v. Siewert, A., 281.
Sikes, A. W., 628.
Silbergleit, R., 380.
Silbermann, M., 142, 144.
Silbermann, O., 414.
Šimaček, E., 382, 553.
Simon, G., 621, 622, 624.
Simon, L. G., 428, 484.
Simon, O., 19, 342, 819.
de Sinety, L., 767.
Sivén, V. O., Harnsäure 661, 666; Harnpurine 675; Eiweissstoffwechsel 846, 858, 876.
Siwertzow, D., 231.
Sjöquist, J., Pepsinwirkung 64; Eiweissstoffe 93, 135; Salzsäurebestimmung 461; Harnstickstoff 645, 646, 651; Harnstoffbestimmung 655, 656.
Skita, A., 142.
Skraup, Zd., Hydrolyse von Proteinen 78, 81, 117, 144, 887; Desamidoproteine 79; Kyrine 135; Oxyaminosäuren 144, 159; Kasean- und Kaseinsäure 159; Kohlehydrate, Benzoylierung 204.

Slator, A., 196.
Slavu, 353.
Slosse, A., 651, 852.
Slowtzoff, B., Pentosane 197; Leber 362; Samen 587; Milchgerinnung 616; Lezithin, Nährwert 826; Stoffwechsel 865, 868.
van Slyke, D. D., 133, 613, 614.
van Slyke, L. L., 613, 614.
Smale, Fr., 671.
Smirnow, A., 738, 739.
Smith, F., 797.
Smith, Herbert, 427, 523.
Smith, Lorrain, 811, 812.
Smith, W. J., 712, 733.
Smits, H., 102.
Smolenski, K., 767.
Socin, C. A., 370.
Socoloff, N., 407.
Söldner, F., Milch 613, 615, 621—623, 627, 629—631.
Sörensen, S. P. L., Glykokoll 137; Phenylalanin 148; α-Prolin 150; Ornithin 157; Karboxylgruppenbestimmung 160, 715.
Soetber, F., 721.
Solera, L., 426.
Solley, Fr., 116, 118.
Sollmann, T., Chylus 324; Gallenblase 410; Muskeln 538, 542, 543; Uterusfibrom 594.
Sommer, A., 358.
Sommerfeld, 408.
Sommerfeld, P., 437.
Sondén, K., Respirationsapparat 818; Stoffwechsel 866, 867, 878.
Sorby, H. C., 602.
Souder, C., 475.
Soulie, A., 354.
Sourdat, 630.
Southgate, 478.
Soxhlet, Glukose 205; Galaktose 205; Maltose 214; Fettbildung 534, 634; Milch 613, 615, 622, 632, 634; Zuckertitrierung 762.
Spampani, G., 634.
Spangaro, S., 238.
Speck, C., 818. 868, 870.
Spiegler, A, 842.
Spiegler, E., 744, 791, 792.
Spiro, K., Ionen, Fällungswirkungen 47; Kolloide, Ausfällung 52; Quellung 53; Lab und Labwirkung 65, 615, 616; Eiweissstoffe 93, 101; Leim 117; Glykokoll 137; Pyrazindikarbonsäure 208; Serumglobulin 247; Blutgerinnung 300—302; Peptozym 306, 890; Milchsäure 562. Oxybuttersäurebildung 773.
Spitzer, W., Oxydationsenzyme 8, 12, 13, 666; Glykolyse 254, 381; Leberprotcid 357; Harnsäurebildung 666.
Spriggs, E. J., 441.
Spring, 37.
Staal, J. Ph., 641, 694.
Stade, W., 65, 448.
Stadelmann, E., Tryptophan 151; Ikterus 285, 413; Nebennieren 352, 411; Galle 388, 390, 409, 514; Gallenbereitung 412—414; Darmfäulnis 493; Stickstoffausscheidung 651; Ammoniakausscheidung 724; Peptonurie 746; Diabetes, Blut 805.
Stadthagen, M., Diamine 25, 778; Adenin 184; Xanthokreatinin 662; Harnschwefel 711; Harngifte 716; Zystinurie 778.
Staedeler, G., 405.
Staehelin, R, 331.
Stanek, V., 236.
Stangassinger, R., 545, 546, 658.
Stange, M. 222.
Starke, J., 95 102, 251.
Starke, K., 250, 251.
Starkenstein, E., 549, 550, 769.
Starling, E. H., Kolloide, osmot. Druck 39, 40; Enzyme, Schutzwirkung 62; Lymphbildung 327, 328; Hormone 381; Darmenzyme 464; Enterokinase und Trypsinogen 464, 468, 470, 471; Sekretin 464, 471; Pankreaserepsin 465, 476.
Stassano, H., 468, 470.
Stavenhagen, A., 9.
Steel, M., 726.
Steensma, F. A, 153, 459.
Steiff, R., 687.
Steiger, E., 155.
Steil, H., 568.
Stein, G., 417.
Steinitz, Fr., Phosphorstoffwechsel 720, 826; C:N-Quotient im Harne 729, 827; Milchzucker im Harne 767; künstliche Ernährung 847.
v. Stejskal, R, 312.
Stenger, E., Blutfarbstoffe 270, 273, 274, 278; Lutein 598.
Stepanek, J. O., 595.
Stern, E., 57.
Stern, H., 412.
Stern, Heinrich, 588.
Stern, M., 229, 597.
Stern, R., 410, 687.
Steudel, H., Arginin 156; Muzin 163; Nukleinsäuren 172—176; Pyrimidinbasen 185, 186, 187; Purinbasen 187; Glukosamin 163, 209.
Stewart, C. W., 443.
Stewart, G. N., Blut 308; Muskel 538, 542, 543.
Steyrer, A., 543, 564, 643.
Sticker, G., 425, 429.
Stiles, P., 374, 428.
Stintzing, R., 559.
Stockmann, R., 564.
Stoeltzner, H., 526.
Stoeltzner, W., 526.
Stoffregen, A., 746.
Stohmann, F., 484, 828.
Stokes, 271, 277.
Stoklasa, J., Gärungen 196, 381—383, 483, 553, 619; Lezithin 232; Glykolyse 382; Milchsäurebildung in Zellen 553.
Stokvis, B. J., Gallenfarbstoffe 403, 404

703; Benzoesäure 686; Urobilin 703, 705, 746; Hämatoporphyrin 751.
Stolnikow, J.. 748.
Stolte, K., 208, 371, 647.
Stolz, Fr., 353.
Stone, W., 197.
Stookey, L. B., 118, 134, 368.
Stoop, F., 142, 145.
Storch, V., 611, 612, 636.
Strada, Fr., 341.
Stradomsky, N., 679, 731.
Strashesko, N. D., 434.
Strassburg, G., Lymphgase 323; Kohlensäurespannung 810, 813, 817.
Strassburger, J., 496.
Straub, W., 377, 841, 862.
Straus, J., 335.
Strauss, Edw., 113, 120.
Strauss, H., Fruktose 206, 207, 253, 332; Blut 253; Transsudate 253, 332; Galle 407; Milchsäuregärung 457; Harn, osmot. Druck 643; Aminosäurenvorrat 684.
Strecker, A., 230, 234, 396.
Strickler, E., 624.
Strigel, A., 820.
Strohmer, F., 534.
Strusiewicz, B., 855.
Struve, H., 751.
Strzyzowski, C., 282.
Stübel, H., 837.
Subbotin, V., 316, 317, 863.
Sugg, E., 619.
Suida, W., 415, 416.
O'Sullivan, C., 10, 62, 64.
Sundberg, C., 438, 440.
Sunde, E., 621.
Sundvik, E., Purinbasen 180; Glukosamin 209; Harnsäure 663; gepaarte Glukuronsäuren 710, 733; Chitin 789; Psyllaalkohol 794.
Suter, F., Proteinschwefel 79; Thiomilchsäure 79, 112, 146.
Suto, K., 227, 762.
Suwa, A., 548.
Suzuki, U., 549.
Svedberg, The., 37, 42.
Svenson, N., 861.
Swain, R. E., 154.
Symmers, D., 715.
Syniewski, V., 216, 218.
v. Szontagh, F., 619, 624, 626.
Szydlowski, Z., 445.
Szymonowicz, L., 352.

Takaishi, M., 549.
Takamine, J, 353.
Tallquist, T. W., 857.
Tammann, G., 67.
Tangl, Fr., Blutserum 252, 260; Blutanalyse 308; Blutzucker 373; Kaseine 613, 624; Ei, Entwickelung 604, 605; C : N-Quotient im Harne 729, 827.
Tanret, Ch., 619.
v. Tappeiner, H., Enzyme und Licht 60; Zellulose 484, 489; Gallensäuren 514.
v. Tarchanoff, J.; 412, 599.
Tarugi, B., 797.
Tarulli, L., 640.
Taveau, R., 353.
Tawara, 874.
Taylor, A. E., Lipase 62, 63; Fettleber 358; Fettbildung 532; Mineralstoffmangel 843.
Tebb, Chr., Retikulin 119; Glykogen 365; Amylolyse 427; Darminvertase 463; Protagon 574—576; Cholesterin im Gehirne 580.
Tedesko, Fr., 641.
Teeple, J., 400—402.
Teichmann, L., 280.
Tengström, B. St., 391.
Terrat, P., 717.
v. Terray, P., Galle und Fäulnis 491, 492; Oxalsäure 679; Milchsäure im Harne 708.
Terroine, E. F., 104, 474, 475.
Terry, O. P., 424.
Teruuchi, Y., 648.
Tezner, E., 426.
Theissier, 236.
Thelen, M., 657.
Thesen, J. 544, 691.
Thevenót, 236.
Thiele, O., 714.
Thiemich, M., 358.
Thierfelder, H., Baryun 22; Galaktose 205, 577; Glukuronsäure 211; Phosphatide 229, 597; Verdauung und Mikroorganismen 490; Protagon 575; Zerebron und Zerebroside 577, 578; Milchdrüse 608, 635.
Thies, Fr., 353.
Thiroloix, J., 381.
Thiry, L., 461—463.
Thörner, W., 609.
Thomas, P., 463.
Thomas, W., 460.
Thompson, W. H., 647.
Thoms, H., 653.
Thudichum, L. W., Phosphatide 228—230, 234; Gallenfarbstoffe 402; Gehirnphosphatide 573, 575, 576; Zerebroside 577—578; Neurostearinsäure 578; Sphingosin 578; Luteine 598; Urotheobromin 676; Harnfarbstoffe 701; Alkohol, im Tierkörper 863.
Tichomirow, N. P., 440.
Tiedemann, F., 430.
Tiemann, H., 618, 624.
Tigerstedt, K., 720.
Tiegerstedt, R., Respirationsapparat 818; Stoffwechsel 836, 837, 866, 867, 878; Verdauungsarbeit 871.
Tissot, J., 561,
Tobler, L., 455, 456, 721.
Toepfer, G., 503, 718.
Tollens, B., Kohlehydrate 189, 197, 198, 200, 202, 205, 216; Naphthoresorzinreaktion 207, 211, 769; Glukuronsäure 212, 769; Harnstoff 653.
Tallens, C., 769.
Tolmatscheff, 622, 627, 630.

Tomasinelli, G., 797.
Tompson, E., 62, 64.
Tompson, F. W., 10.
Toppelius, M., 657.
Torup, S., Karbohämoglobin 275, 276, 802; Globuline und Kohlensäure 804.
Toujan, G., 354.
Tower, 120.
Toyonaga, M. 362.
Traube, M., Oxydationen 4, 6—8; Niederschlagsmembrane 26, 34.
Traxl, W., 79.
Treupel, G., 709, 761.
Treves, Z., 79.
Trifanowski, D., 407.
Trillat, A., 13.
Tritschler, F., 731.
Troller, J. 436.
Trommer, C., 203, 756.
Trümpy, D., 796.
Tschenloff, B., 852.
Tscherwinsky, N., 534.
Tschirjew, S., 321.
Tsuboi, J. 317, 824.
Tsuschija, J., 748.
Tuczek, F., 429.
Tüllner, H., 663.
Türk, W., 887.
Türkel, R., 361.
Turby H., 463.

v. Udranszky, L., Diamine 25, 716; Gallensäuren 392, 753; Harnfarbstoffe und Huminsubstanzen 701; Kohlehydrate im Harne 709, 761; Zystin 778.
Uffelmann, J., 459.
Uhlenhuth, 255.
Uhlik, M., 269, 271.
Ulpiani, C., 232, 233, 663.
Ulrich, Chr. 214.
Ultzmann, R., 783.
Umber, F., Albumosen 130; Nukleoproteide 170, 466; Transsudate 331; Magensaft 436, 437; Lävulosurie 766.
Umikoff, N, 628.
Underhill, F., P., Oxydationen und Reduktionen 14; Peptozym 306; Glykosurie 375, 376; Speichel 424; Allantoin 680; Milchsäure im Harne 708.
Unna, P. G. 787, 794.
Urano, F., 545, 556.
Urbain, V., 800.
Ure, A., 737.
Usher, Fr., 1.
Ussow, 479.
Ustjanzew, W., 515.

Vahlen, E., 382, 398.
Valenciennes, A., 571, 603.
Valenti, A., 628.
de Vamossy, Z., 326.
Vandegrift, G. W., 517.
Vandevelde, A. J, J., 619.
Vanlair, C., 401, 495.
Vasiliu, H., 683, 685.
Vassale, G., 350.
Vaubel, W., 82, 98.
Vauquelin, L. N., 680.
Vay, Fr., 357, 561.
v. d. Velde, A., 686.
v. d. Velden, R., 686.
Velichi, J., 570.
Vella, L, 461.
Veraguth, O., 852.
Verhaegen, A., 437.
Verneuil, 432.
Vernois, M., 630.
Vernon, H. M., Erepsin 64, 464, 465; Hemmung von Enzymwirkung 69; Pankreasenzyme 470, 473, 483; Trypsinwirkung 479.
Verploegh, H., Kreatin und Kreatinin 546, 657—659, 662.
Verworn, M., 4.
Viault, P., 318.
Victorow, C., 759.
Vierordt, K., 286, 812.
Vignó, L., 498.
Vignon, L., 120.
Vila, A., Blutkörperchenstroma 263; Blutfarbstoffe 270, 273, 281; Muskulamin 548.
Ville, J., Blutfarbstoffe 270, 273; Gallensäureprobe 393; Fettresorption 512, 513; Harn-Chlorverbindungen 717; Bence-Jones Eiweiss 747.
Villiers, A., 716.
Villiger, V. 6.
Vincent, Sw., 570.
Vines, S. H., 465, 475.
Virchow, R., 166, 285, 411.
Vitali, A., 751.
Vitali, D., 717.
Voegtlin, C., 480.
Völtz, W., 611, 612, 855.
Vogel, J., Pentosen 197, 767; Amylolyse 214, 427, 473; Laktase 463.
Vogel, R., 559.
Vogelius, 364.
Vogelsohn, A., 15.
Voges, O., 645.
Vohl, H., 549.
Voirin, E., 696.
Voit, C., Glykogenbildung 364, 367, 370, 506; Galle und Fäulnis 491, 492; Exkremente 494; Resorption 498, 510, 511; Fettbildung 531—534; Stickstoff im Fleische 569, 826; Arbeit und Stoffwechsel 563 bis 566, 867, 868; Harnstoffbildung 650; Phosphorsäureausscheidung 720; Standardzahlen 729, 875, 877, 880; Milchzuckernachweis 767; Stickstoffdefizit 824; Hungerstoffwechsel 836, 839, 846; Wassergehalt des Körpers 841; Mineralstoffwechsel 842; Eiweissumsatz 846, 848, 849, 855, 856, 860; Organ- und zirkulierendes Eiweiss 850, 851; Nährwert von Leim 853, Albumosen 854, Asparagin 855; Wasser- und

Stoffwechsel 862; Kostsätze 874—878, 880; Temperatur und Stoffwechsel 871; Verdauungsarbeit 871, 872.
Voit, E., Glykogen 370; Knochen 526, 527; Fettbildung 533, 534; Kalorienwert des Sauerstoffes 832, der Nahrungsstoffe 834, 835; Hungerstoffwechsel 837, 840, 846; vegetarische Kost 858; Oberflächengesetz 865.
Voit, Fr., Galaktosegärung 205; Thyreoidea und Stoffwechsel 351; Glykogenbildung 370; Zuckerausscheidung 370, 506; Kotbildung 495; Milchzucker 505; Curarevergiftung 560; Azetonkörper 771.
Voit, W., 766.
Voitinovici, A., 105, 113, 120.
Volhard, F., 441, 448, 478.
Volhard, J., 717—719.
Volkmann, A. W., 842.
van Voornveld, J. A., 318.
Vossius, A., 412.
Voswinckel, H., 793.
Vozárik, A., 640, 642.
de Vries., H, Osmot. Druck 27; Plasmolyse 30—32.
Vulpian, A., 352, 411.

Waage, P., 54.
Wachsmann, M., 474.
Wachsmuth, L., 333.
Wälchli, G., 115.
de Waele, H., 619.
Wagner, B., 765.
Wagner, H., 544, 547.
Wahlgren, V., Gallenschleim 391, 410; Glykocholeinsäure 393, 394.
Wait, Ch., 564.
Wakemann, A. J., 360.
Walbum, L. E., 60, 70, 748.
Waldvogel, R., 772.
Walker, J., 50.
Wallace, G. B., 90.
Walter, Fr., 648, 800, 805.
Walter, G., 168, 597.
Walther, A., 467.
v. Walther, P., 508, 510.
Walton, J. H., 57.
Wanach, R., 288.
Wang, E., 692, 693.
Wanklyn, J. A., 612.
Wanner, Fr., 819.
Warburg, O., 139, 140.
Warmbold, H., 612.
Warren, J., 561.
Wasbutzki, M., 493.
Wassermann, A., 255.
Wassiliew, W., 472.
Waymouth Reid, E., 506.
Weber, 602.
Weber, O., 527.
Weber, S., 563, 658.
Wechselmann, Ad., 695.
Wedenski, N., 709.
Weidel, H., 547.
Weigert, Fr., 157.
Weigert, R., 255.
Weinland, E., Glykogen 364, 370; Zuckerbildung 386; Antienzyme 438, 458 464; Laktase 463, 469, 505; Fettbildung 532.
Weintraud, W., 378, 651, 720.
Weisbach, 579.
Weiser, St., 252.
Weisgerber, G., 814
Weiske, H., Zelluloseverdauung 484; Knochen 526, 527; Asparagin, Nährwert 855.
Weiss, F., 108.
Weiss, J., 292, 683.
Weiss, H. R., 478, 479.
Weiss, Sigm., 369, 561.
Weissberg, J., 6.
Wellmann, O., 839.
Wells, H. G., 113, 360.
Wendel, A., 140.
v. Wendt, G., 825, 845.
Wenz, J., 126.
Wenzel, F., 547, 887.
Werenskiöld, F., 624.
Werigo, B., 93, 815.
Werncken, G., 616.
Wertheimer, E., 410, 471, 472.
Werther, M., 430, 559, 562.
v. Westenrijk, N., 292.
Wetzel, G., 120, 121, 155.
Weydemann, H., 84.
Weyl, Th., Eiweisskristalle 92; Kohlenoxydmethämoglobin 275; Muskelarbeit 563; Amniosflüssigkeit 607; Kreatinin 661; Benzoesäure 686; Nitrate 723.
Wheeler, H. L., Jodgorgosäure 121; Nukleinsäure 172, 177; Zytosin 185; Urazil 186.
White, B., 669.
Whitney, J. L., 380.
Wichmann, A., 250, 618.
Widdicombe, J. H., 463.
Wiechowski, W., Harnstoffbestimmung 655; Harnsäure und Allantoinbildung 669, 670, 680; Allantoinbestimmung 681; Hippursäure 683.
Wiener, H., Autolyse 18; Harnsäure 12, 664, 668—670, 683; Oxalsäure 679.
Wild, W., 7.
Wilenko, G. Gittelmacher, 678, 709.
Wilhelmy, 55.
Willcock, Ed., 601.
Willdenow, C., 158.
v. Willebrand, E. A., 798.
Williams, D., 484.
Willstätter, R., Prolin 150; Lezithin 231; Glyzerinphosphorsäure 236; Cholesterin 416.
Wilson, R. A., 574.
Wiman, A., 103.
Windaus, A., Histidin 154; Methylimidazol 193; Cholesterin 416, 420.
Windrath, H., 502.
Winkler, 530.
Winogradow, A., 390.
Winteler, L., 389.

Winter, J., 625.
Winterberg, A., Ammoniak 313, 640; Leber 356; Karbaminsäureintoxikation 650.
Winternitz, Hugo, Blutfarbstoffbestimmung 286; Hämoglobinmenge 316; Gallenblaseninhalt 410; Fäulnis 491, 686; Jodfett 531, 634.
Winternitz, M. C., 180, 346, 666.
Winterstein, E., Aminosäuren 138, 141, 149; Hexonbasen 156—159; Phosphatide 234; Phytin 459; Kolostrum 624; Tunizin 788, 789; Chithin 789.
Wislicenus, J., 565.
Witt, R., 135.
Wittmáack, K., 628.
Wöhler, Fr., Hippursäuresynthese 3, 737; Harnstoffsynthese 644; Harnsäureabbau 669; Allantoin 680.
Wörner, E., Protagon 575; Zerebron 578; Kreatinin 657; Harnsäure 674.
Wohl, A., 192, 196.
Wohlgemuth, J., Diastase 74; Oxyaminokorksäure 144; Oxydiaminosebazinsäure 158; Pentosen 195, 197, 199; Leberproteid 357; Glykogenbildung 367, 368; Zystinabbau 412; Magensaft und Chloride 448; Pankreassaft 467; Trypsinogen 470; Pankreaslab 483; Eidotterenzyme 595; Frauenmilch 626, 627; gepaarte Glukuronsäuren 711; Aminosäuren 715.
Wolff, C. G., 372, 645, 778.
v. Wolff, E., 564.
Wolff, H., 209, 335, 791.
Wolff, J., 13.
Wolff, L., 102.
Wolff, L. W., 41.
Wolffberg, S., 369, 810, 813.
Wolffenstein, R., 697.
Wolkow, M., 696, 697.
Woll, F. W., 610.
Woltering, H., 317, 357.
Woods, H. S., 234.
Wooldridge, L. C., Blutkörperchenstroma 263; Gewebefibrinogen 290; Blutgerinnung 297, 304, 306.
Worm-Müller, J., Blut 316, 317, 321; Zuckerprobe 757; Zuckerbestimmung 764, 765.
Wright, A., Fibrinferment und Gerinnung 244, 295, 306; Blutalkaleszenz 292; Phlorhizindiabetes 374.
Wroblewski, A., Gärung 9; Pseudonuklein 103; Stärke 216; Pepsin 438, 442; Magenverdauung 456, 457; Enzymwirkungen 483; Milch 626, 627.
Wulff, C., Purinbasen 182, 183, 185, im Harne 677.
Wurm, W. A., 793.
Wurster, C., 726.
Wurtz, A., 323, 592.
Yakuwa, G., 855.
Yoshimura, K., 549.
Young, P. A., 406.
Young, R. A., 218, 365.
Young, W. J., 61.
Zadik, H., 826.
Zängerle, M., 593.
Zahór, H, 748.
Zaitschek, A., 617, 619, 624.
Zak, E., Transsudate 331; Glykosurie 379; Ausscheidung von Erdalkalien 727; Harnglobuline 746.
Zaleski, J., Blatt- und Blutfarbstoffe 265, 283; Blutfarbstoffe 280, 281, 282—284; Hämopyrrol 283; Ammoniak, in Blut 313, 648, in Drüsen 725, 852, Bestimmung 726; Harnstoff, Bildung 651, Bestimmung 655; Leber und Säurebildung 652, 667.
Zaleski, St., Lebereisen 357, 362; Darminhalt, Reaktion 493; Milch 631, 632.
Zalesky, N., 524, 795.
Zander, E., 789.
Zanetti, C. U., Seromukoid 249, 252; Galle 391; Ovomukoid 602.
Zangemeister, W., 286, 607.
Zaudy, 665.
Zdarek, E., 791.
v. Zebrowski, E., 425.
Zeehuisen, H., 733.
Zeidlitz, P. V., 757.
Zeitler, X., 563.
Zeller, A., 717, 733.
v. Zeynek, R., Dermoidzystenfett 228, 594, 794; Blutfarbstoffe 272—274, 277—279, 362; Galle 408; Sarkomelanin 791.
Zickgraf, G., 117, 820.
Ziegler, 680.
Ziegler, E., 737.
Zillessen, H., 562.
de Zilwa, L., 473.
Zimmermann, R. 889.
Zimnitzki, S., 491.
Zink, J., 226, 530.
Zinoffsky, O., 266.
Zinsser, A., 448.
Zobel, S., 551.
Zoja, L., Oxyprotsäuren 83; Elastin 114; Ovalbumin 600; Urobilin 704; Uroerythrin 707; Hämatoporphyrin 751, 752.
Zsigmondy, R., Kolloide 38, 40, 41, 43; Ultramikroskop 41; Molekularbewegung 42.
Zuelzer, G., Lezithin 234; Myelinsubstanz 235; Diabetes 380, 381; Hautatmung 798.
v. Zumbusch, L., 405.
Zuntz, L., 292.
Zuntz, N., Blut 292, 293, 316, 318; Glykogen 364; Blutzucker 373; Phlorhizindiabetes 374; Verdauung 479, 515; Eiweissassimilation 498; Muskelfett 555, 565; Muskelstoffwechsel 560, 564—566, 869;

Schweinemilch 625; Höhenklima 318, 797, 831, 868, 871; Hautatmung 798; Blutgase 800—803, 805, 808, 815; Alveolarluft 812, 815; Respiration 817, 818; Stoffwechsel 822, 830, 832, 836, 864, 865, 868; Berechnung desKalorienwertes 831; Nährwert, von Albumosen 854, von Alkohol 863; Verdauungsarbeit 871, 872.

Zunz, E., Verdauungsprodukte 129—131, 136; Magenverdauung 453, 455, 456; Trypsinogen und dessen Aktivierung 468, 469, 470; Resorption 456, 499, 505, 513; Fleischextraktstoffe 548.
Zuzuki, U., 145.
Zweifel, P., 426, 473, 708.
Zwerger, R., 135.

Berichtigungen.

a) Zu dem Texte:

Seite	69	Zeile	6	von	oben	lies: Gigon statt Gingou.
„	82	„	14	„	unten	„ Halogen statt Jod.
„	135	„	16	„	„	„ Molekulargewichtsbestimmungen statt Molekularbestimmungen.
„	142	„	1	„	„	„ Ascher statt Asher.
„	157	„	5	„	„	„ 17,25° statt 17,25° C.
„	228	„	7	„	„	„ Dunham statt Durham.
„	248	„	7	„	oben	„ Serumglobulin statt Serumglobin.
„	364	„	16	„	„	„ Gatin statt Gauin.
„	380	„	10	„	„	„ H. Eppinger statt E. Eppinger.
„	388	„	11	„	„	„ Ranke statt Rakne.
„	696	„	8	„	unten	„ E. Meyer statt F. Meyer.
„	845	„	12	„	„	„ Mc Collum statt Mac Callum.

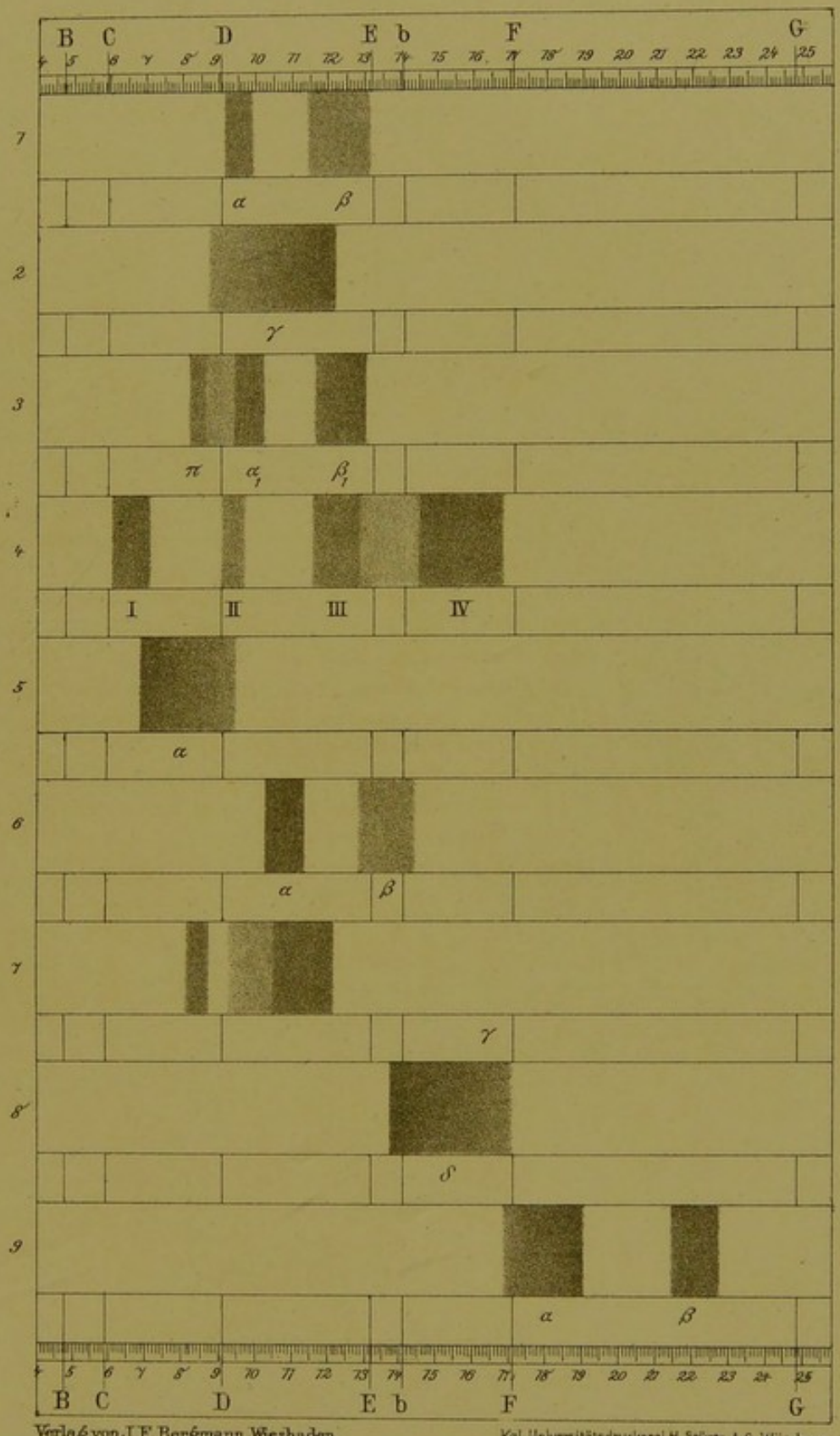
b) Zu den Fussnoten:

Seite	105	Zeile	4	von	unten	lies: Kleinschmitt statt Kleinschmidt.
„	142	„	1	„	„	„ Ascher statt Asher.
„	152	„	6	„	„	„ **55** statt **52**.
„	160	„	2	„	„	„ Neumann statt Naumann.
„	435	„	7	„	„	„ W. Gross statt O. Gross.
„	440	„	1	„	„	„ **55** statt **54**.
„	473	„	6	„	„	„ Cohn statt Kohn
„	524	„	2	„	„	„ Jodlbauer statt Jodblauer.
„	547	„	4	„	„	„ Amiradzibi statt Admiradzibi.
„	845	„	2	„	„	„ Mc Collum statt Mac Callum.

Erklärung der Spektraltafel.

Fig. 1. Absorptionsspektrum einer Lösung von Oxyhämoglobin.
„ 2. „ einer Lösung von Hämoglobin, durch Einwirkung einer ammoniakalischen Ferrotartratlösung auf eine Oxyhämoglobinlösung erhalten.
„ 3. „ einer schwach alkalischen Lösung von Methämoglobin.
„ 4. „ einer Lösung von Hämatin in oxalsäurehaltigem Äther.
„ 5. „ einer alkalischen Lösung von Hämatin.
„ 6. „ einer alkalischen Lösung von Hämochromogen, durch Einwirkung einer ammoniakalischen Ferrotartratlösung auf eine alkalische Hämatinlösung erhalten.
„ 7. „ einer sauren Lösung von Hämatoporphyrin.
„ 8. „ einer ammoniakalischen Lösung von Urobilin nach Zusatz von Chlorzinklösung.
„ 9. „ einer Lösung von Lutein (Eigelb, Ätherextrakt).

HAMMARSTEN, PHYSIOLOGISCHE CHEMIE



Verlag von J. F. Bergmann, Wiesbaden.

Kgl. Universitätsdruckerei H. Stürtz A.G. Würzburg.

97